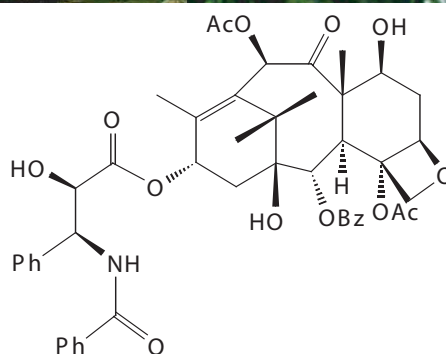


Unité d'enseignement LC 204



Document d'accompagnement
de chimie organique (2005)
Seconde partie : Réactivité

L. Jullien

Préambule

Ce document est en devenir. Il a bénéficié de la relecture attentive de vos enseignants.¹ Il a déjà profité des critiques, remarques, ... de ceux qui vous ont précédés. Participez vous-mêmes à la définition de l'avenir : signalez nous les erreurs et transmettez nous les commentaires et suggestions que vous aura inspiré la lecture, active et rigoureuse, de ce manuscrit.

Vos enseignants de chimie organique

¹ Je dois remercier tout particulièrement le professeur Louis Fensterbank. Ce manuscrit reprend en effet le contenu du document d'accompagnement de chimie organique de PCEM 1 à la définition et à la rédaction duquel il a participé.

Table des matières

1	Introduction générale	6
1.1	Squelette et fonctions	6
1.2	Conventions de représentation	6
1.3	Sur la piste des mécanismes	7
2	Les fonctions monovalentes	10
2.1	Les dérivés halogénés	11
2.1.1	Définitions	11
2.1.2	Caractéristiques physiques	11
2.1.3	Présentation générale de la réactivité des dérivés halogénés	11
2.1.4	Les substitutions nucléophiles comme illustrations des propriétés électrophiles des dérivés halogénés	12
2.1.5	Les éliminations comme illustrations des propriétés électrophiles des dérivés halogénés	16
2.1.6	Synthèse d'organométalliques	19
2.2	Les alcools	19
2.2.1	Définitions	19
2.2.2	Caractéristiques physiques	20
2.2.3	Présentation générale de la réactivité des alcools	20
2.2.4	Propriétés acido-basiques des alcools	20
2.2.5	Propriétés nucléophiles des alcools et des alcoolates	21
2.2.6	Propriétés électrophiles des alcools et de leurs acides conjugués	22
2.2.7	Réactions d'oxydo-réduction	26
2.3	Les amines	27
2.3.1	Définitions	27
2.3.2	Caractéristiques physiques	27
2.3.3	Présentation générale de la réactivité des amines	28
2.3.4	Propriétés acido-basiques des amines	28
2.3.5	Propriétés nucléophiles des amines	28
2.3.6	Propriétés électrophiles des ions ammoniums	31
3	Un premier exemple de famille d'hydrocarbures insaturés : les alcènes	33
3.1	Définitions	34
3.2	Caractéristiques physiques	34
3.3	Présentation générale de la réactivité des alcènes	35
3.4	Manifestations de la nucléophilie des alcènes	35
3.4.1	Addition des dihalogènes X_2	36
3.4.2	Addition des acides halogénés HX	38
3.4.3	Addition de l'eau en milieu acide	39
3.4.4	Hydrogénation catalytique des alcènes	40
3.5	Réactions d'oxydation des alcènes	41
3.5.1	Réaction d'époxydation des alcènes	42
3.5.2	Réaction d'oxydation par le permanganate de potassium ou le tétraoxyde d'osmium	42
3.5.3	Réaction d'ozonolyse des alcènes	44

4	Un second exemple de famille d'hydrocarbures insaturés : les alcynes	45
4.1	Définition	45
4.2	Caractéristiques physiques	45
4.3	Présentation générale de la réactivité des alcynes	45
4.4	Manifestations de la nucléophilie des alcynes	46
4.4.1	Addition des dihalogènes X_2	46
4.4.2	Addition de l'eau	47
4.4.3	Autres additions sur la triple liaison	48
5	Le benzène et ses dérivés	49
5.1	Le caractère aromatique	49
5.2	Caractéristiques physiques	50
5.3	Présentation générale de la réactivité du benzène et de ses dérivés	50
5.4	Manifestations de la nucléophilie du benzène	51
5.4.1	Halogénations	51
5.4.2	Nitrations	52
5.4.3	Sulfonations	52
5.4.4	Alkylations de Friedel-Crafts	52
5.4.5	Acylation de Friedel-Crafts	53
5.5	Les réactions de substitution électrophile sur les dérivés monosubstitués du benzène	54
5.5.1	Position du problème	54
5.5.2	Étude d'un exemple : la réaction de nitration	55
5.5.3	Interprétation	57
5.5.4	Conclusion : Énoncé des règles de Hollemann	58
6	Les fonctions divalentes : aldéhydes et cétones	61
6.1	Définitions	61
6.2	Propriétés physiques	61
6.3	Présentation générale de la réactivité des dérivés carbonylés	62
6.4	Additions nucléophiles sur les dérivés carbonylés	62
6.4.1	Synthèse des cyanhydrines	62
6.4.2	Addition nucléophile des dérivés organométalliques	63
6.4.3	Réduction des dérivés carbonylés par les hydrures mixtes	64
6.4.4	Synthèse des hydrates et des acétals	65
6.4.5	Synthèse des imines	67
6.5	Réactions dues à la mobilité de proton α	68
6.5.1	Formation des énols et énolates	68
6.5.2	Alkylation des énolates	69
6.5.3	Additions nucléophiles des énols et énolates sur les dérivés carbonylés	71
7	Les fonctions trivalentes	74
7.1	Définitions	74
7.2	Propriétés physiques	75
7.3	Présentation générale de la réactivité des dérivés carboxylés	75
7.4	Propriétés acido-basiques des dérivés carboxylés	76
7.4.1	Propriétés acides des acides carboxyliques	76
7.4.2	Propriétés basiques des amides	76
7.5	Additions nucléophiles sur les dérivés carboxylés	77
7.5.1	Réactions d'estérification/hydrolyse en milieu acide	77
7.5.2	Hydrolyse des amides et des nitriles en milieu acide	77
7.5.3	Hydrolyse des esters et des amides en milieu basique	81
7.5.4	Réaction de transestérification en milieu acide	81
7.5.5	Transestérification des esters en milieu basique	82
7.5.6	Réaction des alcools et des amines avec les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides	83
7.5.7	Attaque des organo-magnésiens sur les esters carboxyliques	85

7.5.8	Réduction des esters carboxyliques par le tétrahydroaluminure de lithium	86
7.5.9	Réduction des amides par le tétrahydroaluminure de lithium	86
7.6	La mobilité des atomes d'hydrogène en position α du groupe carbonyle	86
7.6.1	Réactions impliquant la mobilité d'un atome d'hydrogène en α du carboxyle	87
7.6.2	Décarboxylation des acides carboxyliques	89
A	Raisonner à l'aide de diagrammes d'énergie en chimie organique	90
A.1	Notion de diagramme d'énergie	90
A.2	Application à l'influence de paramètres sur la compétition SN1/SN2	91
B	Complément au chapitre 2 : Ouverture des époxydes	93
B.1	Ouverture des époxydes en milieu acide	93
B.2	Ouverture des époxydes en milieu basique	94

Chapitre 1

Introduction générale

1.1 Squelette et fonctions

De manière générale, molécule organique = squelette hydrogénocarboné + fonctions.

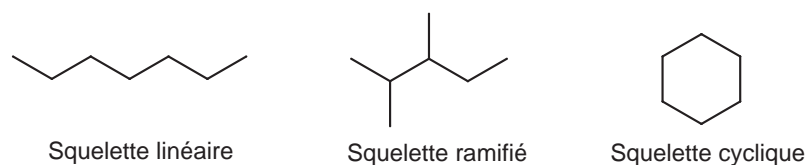


FIG. 1.1 – Exemples de squelettes.

Le squelette hydrogénocarboné sera par la suite souvent symboliquement représenté par R.

Fonction = dénominateur commun de réactivité. Cette notion identifie tout autant un champ de réactivité qu'une structure.

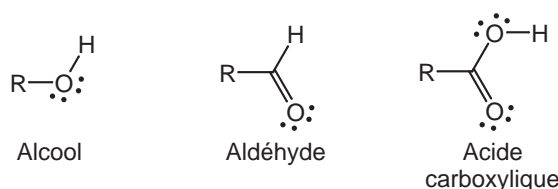


FIG. 1.2 – Exemples de fonctions.

En première approximation, deux fonctions suffisamment distantes se comportent indépendamment.¹ Lorsqu'elles sont voisines, elles interagissent assez pour qu'il soit nécessaire de considérer une nouvelle fonction. Ainsi un acide carboxylique se comporte sensiblement différemment de la somme d'un alcool et d'une cétone. Les champs de réactivité peuvent être considérés plus ou moins localement. Ils donnent lieu à des supercatégories (fonctions monovalentes, divalentes et trivalentes par exemple), subdivisées en fonctions (alcools, amines, dérivés halogénés parmi les fonctions monovalentes par exemple).

1.2 Conventions de représentation

Cette partie du cours utilise constamment des symboles lors de l'écriture des réactions chimiques :

1. la flèche simple. Associée à la transformation chimique, elle signifie que les espèces chimiques écrites à gauche dans l'équation (réactifs), fournissent essentiellement les espèces chimiques écrites à droite (produits) dans les conditions opératoires classiquement utilisées en chimie organique (concentration, température,...). Le message correspondant contient de multiples informations (bilan de réaction, données

¹Voir cependant les exemples de réactions intramoléculaires en compétition avec les réactions intermoléculaires dans certaines situations (exemples donnés aux paragraphes 2.1.4 et 3.4.1 de la seconde partie).

thermodynamiques, ...) et doit être appris par cœur (expression des lois fondamentales de la physique, il ne s'invente pas. ...). L'écriture représentée sur la figure 1.3 signifie qu'un mélange contenant initialement une amine primaire et un dérivé bromé (environ une millimole de chaque espèce chimique dans quelques millilitres de solvant) fournit essentiellement dans l'état final le bromure d'ammonium apparaissant à droite dans l'écriture de la réaction chimique,

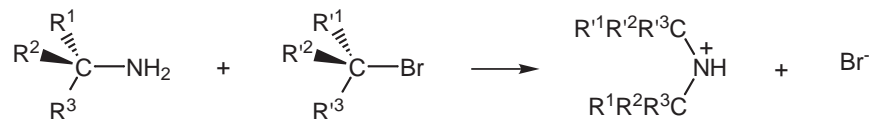


FIG. 1.3 – La flèche simple.

Il arrive souvent que l'on fasse apparaître différentes espèces chimiques au dessus et éventuellement au dessous de la flèche simple. Il s'agit alors le plus souvent d'une écriture raccourcie du bilan des transformations chimiques. Concentrée sur l'espèce chimique que l'on cherche à transformer, elle n'est pas nécessairement équilibrée,²

- la double flèche. Elle est employée pour écrire le mécanisme d'une transformation chimique, c'est-à-dire l'histoire de la réorganisation des liaisons chimiques aboutissant à l'évolution de la composition du système. Elaborés à partir des observations expérimentales, les mécanismes constituent des modèles de la transformation chimique rendant compte tout aussi bien, de la nature des espèces chimiques présentes, même en faible quantité, d'aspects stéréochimiques, que de la cinétique d'évolution du système. L'écriture représentée sur la figure 1.4 signifie que la formation du bromure d'ammonium à droite de l'équation se fait en une seule étape résultant d'un choc réactif entre une molécule d'amine primaire et une molécule de dérivé bromé. Dans la suite du cours, les charges réelles portées par les atomes apparaissant dans les mécanismes seront entourées afin d'être plus facilement identifiables. De même toutes les liaisons impliquées par des réorganisations seront explicitées dans l'écriture d'un mécanisme,

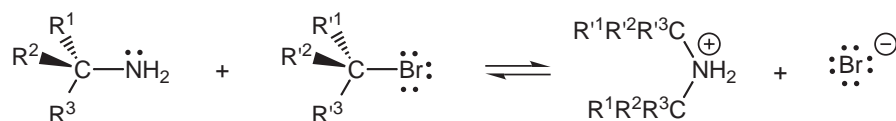


FIG. 1.4 – La double flèche.

- le signe égal. Dans le cours de chimie organique, il ne sera que marginalement employé pour l'écriture de la réaction chimique, essentiellement dans des circonstances où on s'intéresse au bilan et non pas au mécanisme de la transformation,
- les flèches simples courbes. Elles sont utilisées conventionnellement pour préciser le sens de l'attaque d'un réactif sur un autre. Exemple : substitution nucléophile d'une amine primaire sur un dérivé bromé. Les deux flèches courbes apparaissant sur la figure 1.5 signifient respectivement que :
 - le doublet non liant porté par l'atome d'azote "attaque" l'atome de carbone porteur de l'atome de brome,
 - cette attaque provoque la rupture de la liaison C-Br avec basculement des deux électrons de liaison sur l'atome de brome,³
- rappelons enfin ici le symbole utilisé pour représenter des formes mésomères (\leftrightarrow) dont on a dit qu'il ne devait pas être confondu avec une écriture de réaction chimique (voir paragraphe 3.2.3 de la partie I).

1.3 Sur la piste des mécanismes

S'il est indispensable d'apprendre par cœur les bilans des transformations chimiques tels qu'ils sont traduits à l'aide de la flèche simple, il est possible de raisonner lors de l'écriture des mécanismes. Les règles sont simples

² Les transformations représentées sur la figure 2.59 font ainsi apparaître les réactifs utilisés pour réaliser l'oxydation. La transformation de la figure 3.24 fait intervenir une espèce chimique entre crochet ; dans ce manuscrit, cette convention est utilisée pour indiquer que l'espèce considérée est ajoutée en quantité catalytique. Enfin, une transformation telle que celle représentée sur la figure 3.43 fait intervenir deux étapes distinctes de traitement dans le protocole expérimental, respectivement dénotées 1) et 2).

³ La chimie n'affectant que la surface des atomes, on ne fait figurer dans l'écriture des mécanismes que la couche de valence (liaisons chimiques, doublets non liants) des atomes affectés par la réaction chimique.

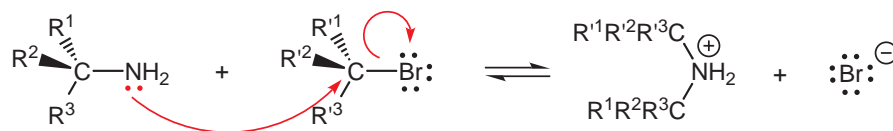


FIG. 1.5 – Les flèches courbes.

et en nombre limité :

1. à de rares exceptions (carbocations par exemple), les espèces chimiques apparaissant dans les mécanismes satisfont à la règle de l'octet. La réalisation des réactions chimiques passe en effet par les voies de moindre énergie d'activation,
2. de manière générale, les sites riches en électrons (doublets non liants, liaisons multiples) forment des liaisons avec les sites pauvres en électrons (atomes liés à des atomes électronégatifs par exemple). Une bonne méthode d'écriture des mécanismes consiste donc à tenir compte de l'électronégativité des atomes pour faire apparaître la polarisation des liaisons intervenant lors d'une transformation chimique. Dans la suite du cours, on représentera la polarisation des liaisons intervenant lors d'une transformation chimique, par $\delta + / \delta -$, et celle du réactif "attaqué", par convention accepteur de deux électrons lors de la rupture d'une liaison chimique, par $\delta' + / \delta' -$ (figure 1.6),

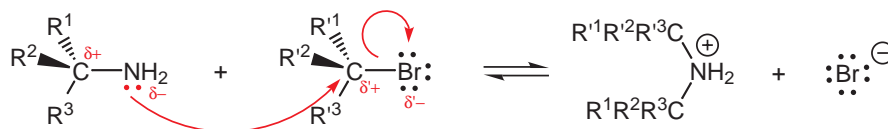


FIG. 1.6 – Mécanisme représenté sur la figure 1.4 faisant apparaître les polarisations de liaisons.

3. les charges partielles résultant de la polarisation des liaisons ne sont pas nécessairement reliées aux charges réelles portées par les atomes. Ainsi, la protonation de doublets non liants s'accompagne même d'une augmentation de l'électronégativité de l'atome protoné,

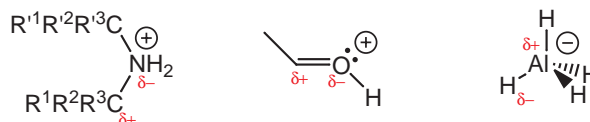


FIG. 1.7 – Exemples de situations dans lesquelles le signe des charges réelles et des charges partielles diffèrent.

4. d'une manière générale, les mécanismes font souvent intervenir des états de haute énergie représentant soit des maxima locaux (états de transitions), soit des minima locaux (états intermédiaires). Dans le cadre du cours de chimie organique, les états correspondants les plus fréquemment rencontrés seront des bases faibles protonées (exemple : ions hydroxonium; voir paragraphe 2.2.4 de la partie II), des carbocations et des acides faibles déprotonnés (alcoolate, carbanions). De manière générale, l'énergie élevée de ces états interdit la formation simultanée de deux sites de haute énergie dans une même molécule. On ne rencontrera ainsi jamais d'intermédiaire dont les deux fonctions alcools serait simultanément protonnées ou de dicarbocations par exemple,
5. il est souvent possible de mettre en œuvre des raisonnements analogiques en chimie organique. En particulier les mécanismes de réaction, en nombre déjà réduit,⁴ ne subissent que des changements progressifs lors d'un changement de structure des réactifs; au sein d'un mécanisme à plusieurs étapes, des "modules" se conservent ainsi. Par exemple, les alcools et les amines ne diffèrent que faiblement par l'électronégativité des atomes O et N. Il est donc à prévoir que leur réactivité ainsi que les mécanismes correspondants soient similaires. Exemple : réactivité comparée des alcools et des amines vis-à-vis des dérivés carbonyles (voir paragraphes 6.4.4 et 6.4.5 de la partie II),

⁴ Moins d'une dizaine de mécanismes réactionnels sont suffisants pour rendre compte de la synthèse de millions de molécules!

6. rappelons enfin que toutes les étapes d'un mécanisme doivent être équilibrées. On ne fait généralement intervenir dans l'écriture des bilans et des mécanismes que les seules espèces chimiques directement impliquées par la réorganisation des atomes. C'est ainsi qu'on ne fait pas toujours apparaître les contre-ions "spectateurs" lors de l'intervention d'espèces chargées.⁵ L'écriture de la réaction apparaissant sur la figure 1.8 implique l'existence d'un anion qui préserve l'électroneutralité du système (Cl^- par exemple). Comme l'anion n'est cependant pas directement impliqué, on décide par convention de ne pas le faire apparaître explicitement dans l'écriture de la réaction.

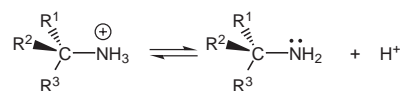


FIG. 1.8 – Exemple de situations dans laquelle ne figure pas une espèce spectatrice (ici un anion).

⁵ Les contre-ions peuvent cependant parfois jouer un rôle important du point de vue mécanistique. Voir par exemple le paragraphe 6.4.3

Chapitre 2

Les fonctions monovalentes

Il s'agit d'une superfamille d'espèces chimiques du type représenté sur la Figure 2.1 où X désigne un atome ou un groupe d'atomes dans lequel un atome électronégatif est directement lié à l'atome de carbone tétragonal. Dans la pratique, $X = Hal$ (Cl, Br, I) (dérivés halogénés), OH (alcools) ou NR^1R^2 (amines).

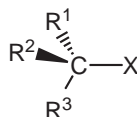


FIG. 2.1 – Structure générique des fonctions monovalentes

Cette structure générique est à l'origine de comportements liés :

- à la polarisation de la liaison C-X (Figure 2.2).



FIG. 2.2 – Polarisation de la liaison $C - X$ des fonctions monovalentes

Cette propriété confère aux fonctions monovalentes un caractère électrophile, c'est-à-dire accepteur de deux électrons lors de la réalisation d'un choc réactif. L'atome de carbone peut subir l'attaque d'un atome portant un doublet non liant, ce qui provoque la rupture de la liaison $C - X$. Le donneur de deux électrons est appelé nucléophile et est par la suite noté Y^- .

- à l'existence d'au moins¹ un doublet non liant sur l'atome appartenant au groupe X qui est directement lié à l'atome de carbone tétragonal (Figure 2.3).



FIG. 2.3 – Le groupe X des fonctions monovalentes est porteur d'au moins un doublet non liant.

Cette caractéristique détermine à la fois les caractères nucléophile et basique des fonctions monovalentes. Ces deux caractères font intervenir la mise en commun du doublet non liant avec un site électrophile, avec formation ultérieure d'une liaison. La basicité s'intéresse aux propriétés d'équilibre associées à la création/rupture d'une liaison entre le doublet non liant et un proton (Figure 2.4). La nucléophilie fait référence aux propriétés cinétiques faisant intervenir à la fois la formation et la disparition d'une liaison (Figure 2.5).

- à l'existence éventuelle d'un atome d'hydrogène lié à l'atome électronégatif du groupe X (cas des alcools et des amines), ce qui détermine des propriétés acides (Figure 2.6).

¹Un dans le cas des amines, deux avec les alcools, et trois avec les dérivés halogénés.

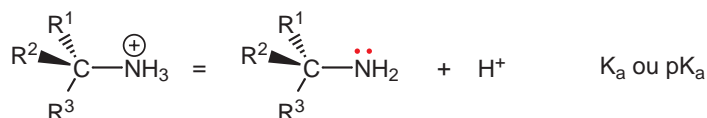


FIG. 2.4 – Exemple de réaction acido-basique impliquant une fonction monovalente : réaction d'ionisation d'un ion ammonium.

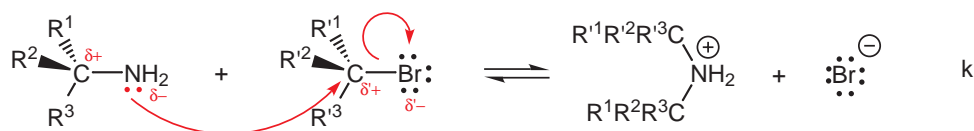


FIG. 2.5 – Exemple de réaction nucléophile impliquant une fonction monovalente : alkylation des amines.



FIG. 2.6 – Exemple de réaction acido-basique impliquant un atome d'hydrogène lié à l'atome électronégatif du groupe X d'une fonction monovalente : acidité des alcools.

2.1 Les dérivés halogénés

2.1.1 Définitions

Les dérivés halogénés sont des espèces chimiques d'origine essentiellement synthétique dont un atome de carbone tétragonal porte un atome d'halogène. Ils sont souvent notés RX où X désigne un atome d'halogène. Les dérivés fluorés ($X = F$) possèdent une réactivité marginale. Dans la pratique, on ne considère dans cette catégorie que les dérivés chlorés, bromés et iodés ($X = Cl, Br$ et I).

Les dérivés halogénés sont regroupés selon le nombre d'atomes de carbone liés à l'atome de carbone tétragonal qui porte l'atome d'halogène X (Figure 2.7). Les différentes classes de dérivés halogénés constituent des sous-catégories manifestant certaines spécificités de réactivité.

	Exemple	Catégorie
Liaison avec <i>un</i> atome de carbone	$\text{Et}-\text{Br}$	Dérivé halogéné primaire (I)
Liaison avec <i>deux</i> atomes de carbone		Dérivé halogéné secondaire (II)
Liaison avec <i>trois</i> atomes de carbone		Dérivé halogéné tertiaire (III)

FIG. 2.7 – Classes de dérivés halogénés.

2.1.2 Caractéristiques physiques

Les premiers termes (faible nombre d'atomes de carbone) sont gazeux à température et pression ambiantes. Ils deviennent par la suite liquides ou solides. Les dérivés halogénés, non miscibles à l'eau, sont d'excellents solvants organiques.

2.1.3 Présentation générale de la réactivité des dérivés halogénés

Dans le champ de réactions propres aux fonctions monovalentes, les dérivés halogénés ne manifestent que celles qui font intervenir leur caractère électrophile, lié à la polarisation de la liaison C-X (substitution nucléophiles, éliminations).² Ils présentent aussi des réactions d'oxydo-réduction telles que la formation de dérivés

² Leur caractère nucléophile, lié à l'existence de doublets non liants, ne s'exprime que marginalement lors de réactions hors programme faisant intervenir des espèces chimiques à lacune électronique (acides de Lewis) constituant des exceptions vis-à-vis de

organométalliques (Figure 2.8).

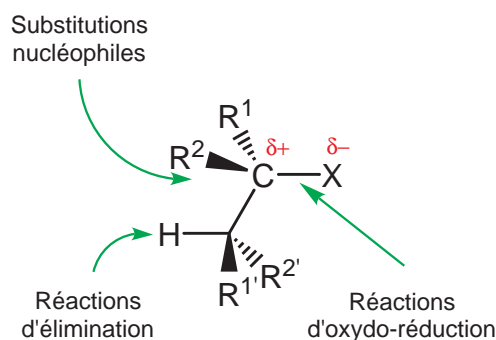


FIG. 2.8 – Présentation générale de la réactivité des dérivés halogénés.

2.1.4 Les substitutions nucléophiles comme illustrations des propriétés électrophiles des dérivés halogénés

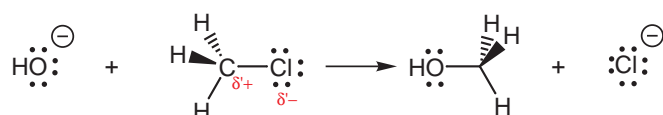


FIG. 2.9 – Nucléophile : ion hydroxyde (OH^-) ou eau ; produit : alcool.

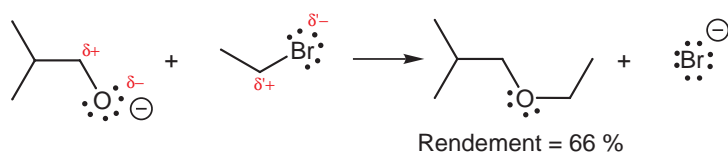


FIG. 2.10 – Nucléophile : alcoolate (RO^-) ; produit : éther-oxyde.

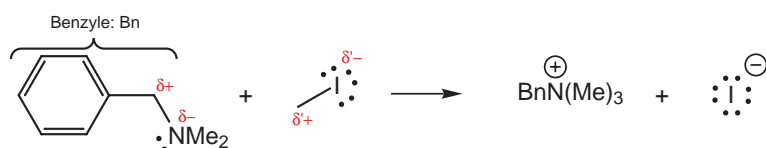


FIG. 2.11 – Nucléophile : amine ($R^1R^2R^3N$) ; produit : sel d'ammonium.

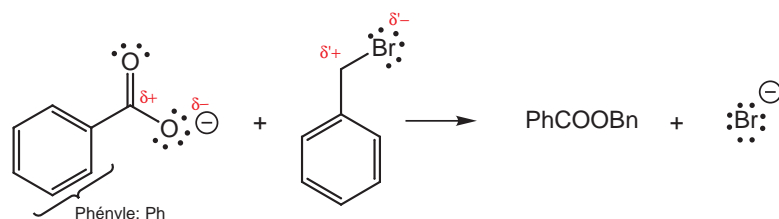


FIG. 2.12 – Nucléophile : carboxylate ($RCOO^-$) ; produit : ester carboxylique.

Les dérivés halogénés sont des intermédiaires de synthèse importants.

Le dérivé halogéné peut parfois contenir le nucléophile ; la réaction de substitution nucléophile est alors intramoléculaire, ce qui accélère fortement la réaction (Figure 2.14).

la règle de l'octet telles que le trichlorure d'aluminium $AlCl_3$.

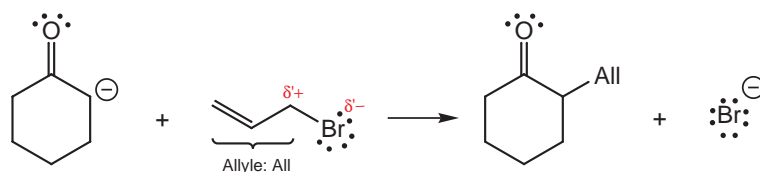


FIG. 2.13 – Nucléophile : énolate ; produit : aldéhyde ou cétone alkylée.

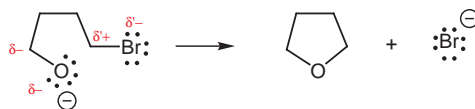


FIG. 2.14 – Exemple de substitution nucléophile intramoléculaire.

En présence de réactifs nucléophiles Y^- ,³ porteurs d'au moins un doublet non liant, les dérivés halogénés peuvent subir des transformations chimiques dont le bilan s'écrit (Figure 2.15) :

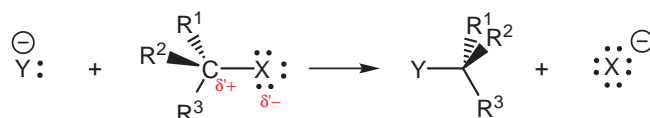


FIG. 2.15 – Prototype de substitution nucléophile sur un dérivé halogéné.

Deux mécanismes pour les réactions de substitution nucléophile.

Le mécanisme SN2 Il s'effectue en une seule étape au cours de laquelle la formation de la liaison Y-C et la rupture de la liaison C-X s'effectuent de manière simultanée (Figures 2.16 et 2.17).

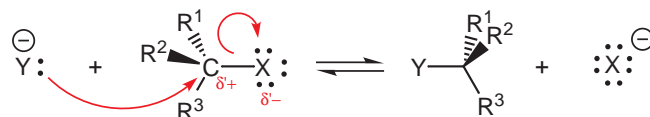


FIG. 2.16 – Le mécanisme SN2 de substitution nucléophile sur un dérivé halogéné.

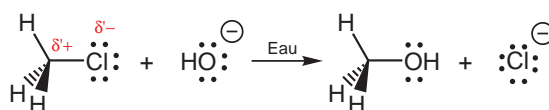


FIG. 2.17 – Exemple de substitution nucléophile SN2.

Les faits expérimentaux mettant en évidence un mécanisme SN2 sont de deux natures :

- cinétique. L'ordre global de la cinétique de réaction est égal à 2 (d'où la dénomination SN2) : un vis-à-vis du dérivé halogéné, et un vis-à-vis du nucléophile.
- stéréochimique. Une substitution nucléophile obéissant à un mécanisme SN2 a une préférence stéréochimique. Lorsque l'atome de carbone tétragonal portant le nucléofuge X est un centre asymétrique, la substitution nucléophile s'effectue avec inversion de configuration relative (inversion de Walden) (Figure 2.18). Dans l'exemple choisi, l'inversion de configuration relative s'accompagne d'une inversion de configuration absolue (R → S). Ceci n'est cependant pas une règle ; il existe des situations dans lesquelles on a inversion de configuration relative avec conservation de la configuration absolue (Figure 2.19).

On dit qu'une substitution nucléophile de type SN2 est une réaction stéréosélective pour traduire l'existence d'une préférence stéréochimique. D'une manière générale, une réaction stéréosélective privilégie l'obtention d'un stéréoisomère particulier parmi plusieurs lors de sa réalisation.

³ Le réactif nucléophile Y n'est pas nécessairement chargé négativement (exemple : H_2O , ou amine ; *vide supra*).

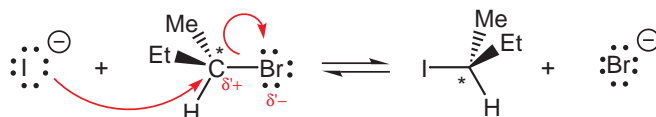


FIG. 2.18 – Exemple d'inversion de configuration relative intervenant lors d'une substitution nucléophile SN2.

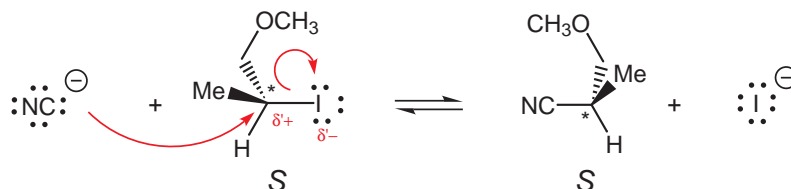
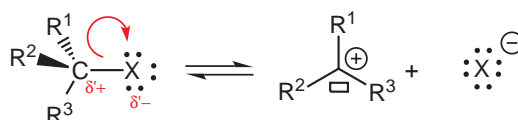


FIG. 2.19 – Exemple d'inversion de configuration relative sans inversion de configuration absolue.

Le mécanisme SN1 Il s'effectue en deux étapes. La liaison C-X est rompue lors de la première, et la formation de la liaison Y-C s'effectue lors de la seconde (Figure 2.20).

Première étape



Seconde étape

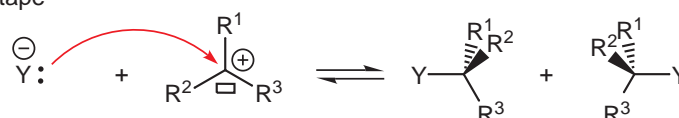


FIG. 2.20 – Le mécanisme SN1 de substitution nucléophile sur un dérivé halogéné.

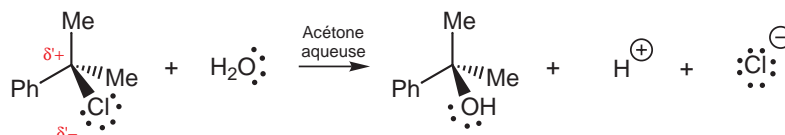


FIG. 2.21 – Exemple de substitution nucléophile SN1.

Les faits expérimentaux mettant en évidence un mécanisme SN1 sont de deux natures :

- cinétique. L'ordre global de la cinétique de réaction est égal à 1 (d'où la dénomination SN1). Les ordres partiels de la cinétique sont égaux à un vis-à-vis du dérivé halogéné, et à zéro vis-à-vis du nucléophile. Cette observation résulte de ce que la première étape du mécanisme est cinétiquement déterminante (elle est associée à la barrière d'activation la plus élevée; rupture de liaison covalente).
- stéréochimique. Une substitution nucléophile obéissant à un mécanisme SN1 ne présente pas de préférence stéréochimique; elle n'est pas stéréosélective. Lorsque l'atome de carbone tétragonal portant le nucléofuge X est un centre asymétrique, la substitution nucléophile s'effectue avec racémisation (Figure 2.22). Lorsque la racémisation est totale, on obtient finalement un mélange racémique. La racémisation observée résulte du caractère plan du carbocation intermédiaire formé (Figure 2.23).

Quels sont les facteurs déterminant la nature du mécanisme de substitution nucléophile? Du point de vue du bilan, SN1 et SN2 ne peuvent être distingués; mêmes réactifs (RX , Y^-), mêmes produits (RY , X^-). L'orientation mécanistique ne résulte pas des propriétés thermodynamiques. L'orientation est liée aux facteurs cinétiques. Le mécanisme observé est celui qui est associée à la vitesse de réaction la plus grande. La discussion sur les facteurs repose donc sur la structure de plus haute énergie lorsque l'on passe des réactifs aux produits par chacun des mécanismes (voir Appendice A). Les structures à examiner sont ainsi respectivement :

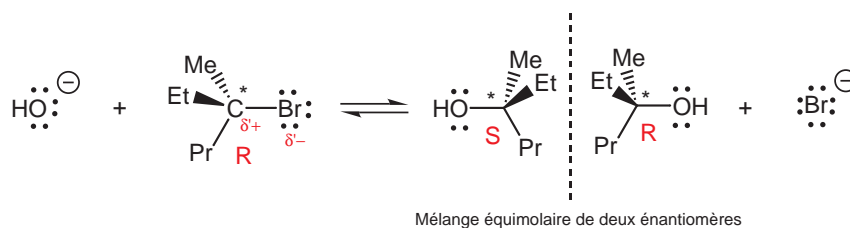


FIG. 2.22 – Racémisation intervenant lors d'une substitution nucléophile SN1.



FIG. 2.23 – La planarité du carbocation intermédiaire détermine la racémisation intervenant lors d'une substitution nucléophile SN1.

- Lors d'un mécanisme SN1, un carbocation, espèce chimique positivement chargée qui se forme intermédiairement lors de l'étape cinétiquement déterminante de rupture hétérolytique (Figure 2.24). Un carbocation ne satisfait pas à la règle de l'octet.

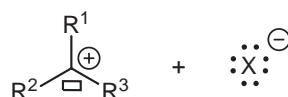


FIG. 2.24 – État intermédiaire de plus haute énergie intervenant lors d'une substitution nucléophile SN1 : carbocation + nucléofuge.

- Lors d'un mécanisme SN2, une bipyramide trigonale de charge identique et d'encombrement stérique supérieur à ceux des réactifs qui ne satisfait pas à la règle de l'octet (Figure 2.25).

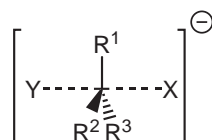


FIG. 2.25 – État intermédiaire de plus haute énergie intervenant lors d'une substitution nucléophile SN2 : bipyramide trigonale.

Lorsque l'énergie de l'état intermédiaire : carbocation + nucléofuge est plus basse (respectivement plus haute) que celle de la bipyramide trigonale, c'est le mécanisme SN1 (respectivement SN2) qui est observé pour un couple donné de réactifs. Les facteurs déterminant la nature du mécanisme de substitution nucléophile sont ainsi :

- le nucléofuge X . D'une manière générale, la vitesse de réaction diminue dans la série $RI > RBr > RCl$ quelle que soit la nature du mécanisme de substitution nucléophile. La SN1 ne s'observe généralement que lorsque X est excellent nucléofuge, c'est-à-dire lorsque X^- est particulièrement stable ($X = I$ ou Br). De manière empirique, un groupe X est d'autant meilleur nucléofuge que le pK_a de son acide conjugué HX est faible ; OH^- est ainsi mauvais groupe partant ($pK_a(H_2O) = 14$) alors que l'eau est un excellent groupe partant ($pK_a(H_3O^+) = 0$).
- le radical R . D'une manière générale, l'encombrement stérique du substrat diminue la vitesse de réaction ; les dérivés halogénés tertiaires réagissent ainsi beaucoup plus lentement que les dérivés halogénés secondaires, eux-mêmes plus lentement que les dérivés halogénés primaires. Tous les facteurs stabilisant le carbocation intermédiaire favorisent le mécanisme SN1 (voir paragraphe 3.2 de la partie I). En particulier, les dérivés halogénés tertiaires obéissent souvent à un mécanisme SN1 alors que les dérivés primaires ne réagissent pas selon ce mécanisme. Tous les facteurs défavorisant la bipyramide trigonale défavorisent le mécanisme SN2. Les dérivés tertiaires ne réagissent ainsi pas selon le mécanisme SN2 du fait de la conges-

tion stérique trop importante qu'il entrainerait dans la bipyramide. En revanche, les dérivés primaires réagissent souvent selon un mécanisme SN2.

- le nucléophile Y^- . Le nucléophile ne joue aucun rôle lorsque le mécanisme est SN1 ; il n'intervient pas en effet dans l'étape cinétiquement déterminante. En revanche, il intervient dans la cinétique d'un mécanisme SN2 ; la vitesse de réaction augmente avec la concentration en nucléophile. De plus, la constante cinétique de réaction est d'autant plus grande que le nucléophile est meilleur. De manière générale, la nucléophilie augmente :
 - lorsqu'on descend dans la classification périodique. Exemples : Les thiols RSH sont meilleurs nucléophiles que les alcools ROH , la nucléophilie des ions halogénures obéit à $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$,
 - lorsqu'on augmente la charge portée par le nucléophile. Exemple : les alcoolates RO^- sont meilleurs nucléophiles que les alcools correspondants ROH ,
 - lorsque l'encombrement stérique diminue (Figure 2.26).

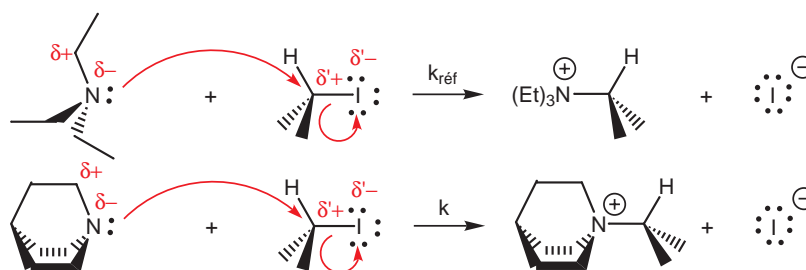


FIG. 2.26 – Rôle de l'encombrement stérique : $k > k_{ref}$.

- le solvant. Les espèces chargées sont stabilisées dans les solvants polaires par interaction ion-dipôle ; les anions peuvent être parfois plus spécifiquement solvatés par liaison hydrogène (voir paragraphe 3.2.7 de la partie I). Le rôle du solvant est difficilement prévisible lorsque le mécanisme est SN2. En revanche, les caractères polaire et protique favorisent le mécanisme SN1 et en augmente la vitesse de réaction.

2.1.5 Les éliminations comme illustrations des propriétés électrophiles des dérivés halogénés

Les nucléophiles ne réagissent pas toujours en donnant des substitutions nucléophiles avec les dérivés halogénés. Ils manifestent parfois leur caractère basique (*vide supra*) et donnent des réactions d'élimination produisant ainsi des dérivés éthyléniques (Figure 2.27).

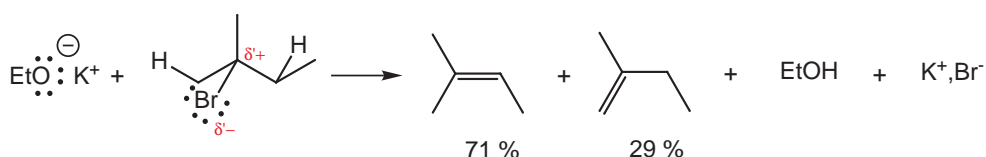


FIG. 2.27 – Exemple de réactions d'élimination. On obtient un mélange de deux alcènes. Le produit majoritairement obtenu est l'alcène le plus substitué, c'est-à-dire celui dont la double liaison porte le moins d'atomes d'hydrogène. De façon plus générale, cette réaction d'élimination obéit à la règle de Zaitsev (voir paragraphe 3.2 de la partie II) : le dérivé éthylénique obtenu lors de l'élimination est le plus stable.

Remarque Il arrive souvent que l'on observe simultanément des réactions de substitution nucléophile et d'élimination comme l'illustrent les deux transformations représentées sur la figure 2.28.

Deux mécanismes pour les réactions d'éliminations.

Le mécanisme E2 Il s'effectue en une seule étape au cours de laquelle la formation de la double liaison $C=C$ et la rupture des liaisons $C-H$ et $C-X$ s'effectuent de manière simultanée (Figure 2.29).

Les faits expérimentaux mettant en évidence un mécanisme E2 sont de deux natures :

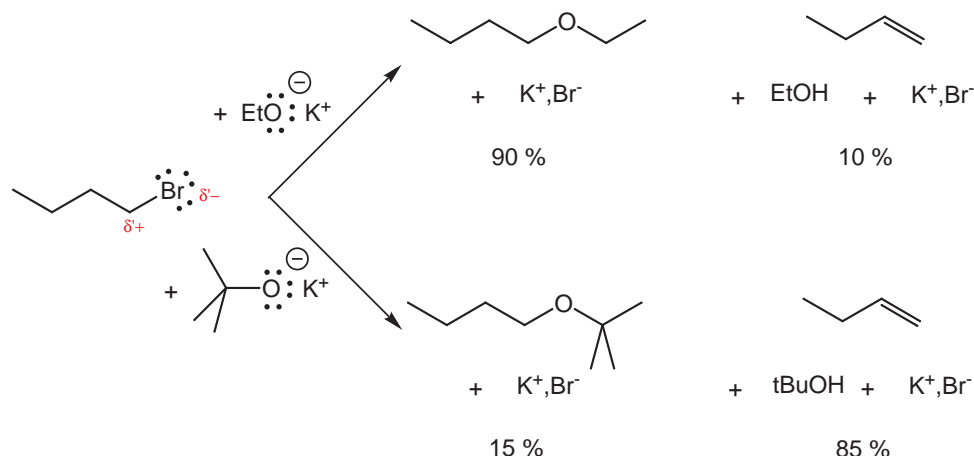


FIG. 2.28 – Exemple de compétition entre réactions de substitution nucléophile et d'élimination. La substitution nucléophile est défavorisée lorsque le nucléophile (ici un alcoolate) devient plus basique et plus encombré.

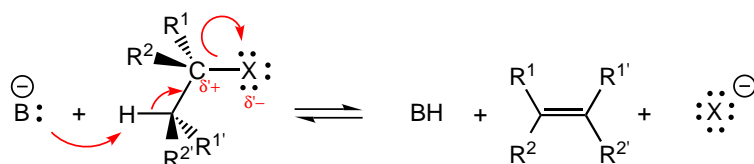


FIG. 2.29 – Le mécanisme E2 d'élimination sur un dérivé halogéné.

- cinétique. L'ordre global de la cinétique de réaction est égal à 2 (d'où la dénomination E2) : un vis-à-vis du dérivé halogéné, et un vis-à-vis de la base.
- stéréochimique : une élimination obéissant à un mécanisme E2 a une préférence stéréochimique : les atomes d'hydrogène et d'halogène doivent se trouver en anti pour que l'élimination ait lieu (Figure 2.30). L'élimination E2 est stéréosélective.

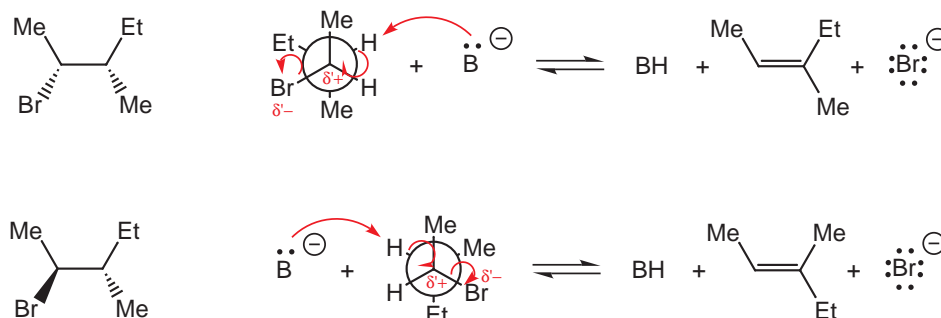


FIG. 2.30 – Exemples d'élimination E2. Deux diastéréoisomères conduisent à des alcènes distincts.

Cette contrainte stéréochimique s'applique aussi en série cyclique (Figure 2.31).

Le mécanisme E1 Il s'effectue en deux étapes. La liaison C-X est rompue lors de la première : il se forme un carbocation. La rupture de la liaison C-H ainsi que la formation de la double liaison C=C s'effectuent lors de la seconde étape (Figure 2.32).

Les faits expérimentaux mettant en évidence un mécanisme E1 sont de deux natures :

- cinétique. L'ordre global de la cinétique de réaction est égal à 1 (d'où la dénomination E1). Les ordres partiels de la cinétique sont égaux à un vis-à-vis du dérivé halogéné, et à zéro vis-à-vis de la base. Cette observation résulte de ce que la première étape du mécanisme est cinétiquement déterminante (elle est associée à la barrière d'activation la plus élevée).
- stéréochimique. Une élimination obéissant à un mécanisme E1 n'impose pas que la double liaison résultant de l'élimination corresponde à une élimination anti des atomes d'hydrogène et d'halogène : on obtient

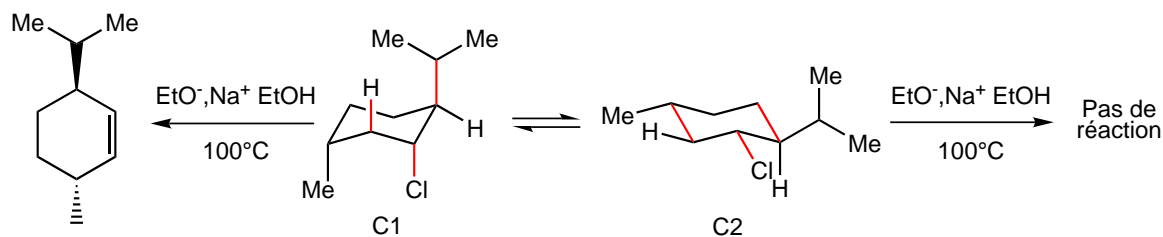


FIG. 2.31 – Élimination E2 en série cyclique. Seul le conformère *C1*, bien que moins stable que le conformère *C2*, conduit à un dérivé éthylénique. Lui seul en effet peut satisfaire à la contrainte stéréochimique d'antiparallélisme des substituants *H* et *Cl*.

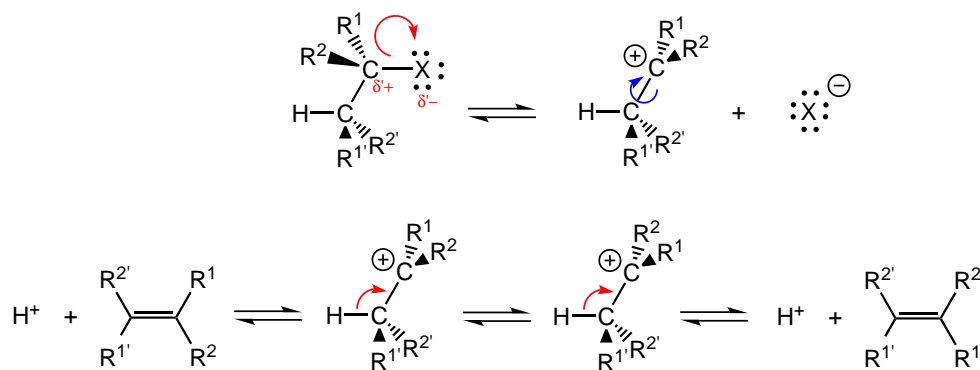


FIG. 2.32 – Le mécanisme E1 d'élimination sur un dérivé halogéné. La libre rotation autour de la liaison C-C dans le carbocation détermine l'obtention de deux dérivés éthyléniques.

ainsi le plus souvent un mélange de deux dérivés éthyléniques (Figure 2.32). L'un de ces deux dérivés éthyléniques peut parfois être obtenu en quantité plus importante et l'élimination peut ainsi se révéler stéréosélective.

Quels sont les facteurs déterminant la nature du mécanisme d'élimination ? Les principes de raisonnement sont identiques à ce qui a déjà été vu lors de la discussion des facteurs gouvernant la nature du mécanisme de substitution nucléophile. Les facteurs principaux sont ainsi :

- le nucléofuge *X*. D'une manière générale, la vitesse de réaction diminue dans la série $RI > RBr > RCl$ quelle que soit la nature du mécanisme d'élimination. La E1 ne s'observe généralement que lorsque *X* est excellent nucléofuge.
- les radicaux hydrogénocarbonés. Tous les facteurs stabilisant le carbocation intermédiaire favorisent le mécanisme E1.
- la base B^- . La base ne joue aucun rôle lorsque le mécanisme est E1 ; elle n'intervient pas en effet dans l'étape cinétiquement déterminante. En revanche, elle intervient dans la cinétique d'un mécanisme E2 ; la vitesse de réaction augmente avec la concentration en base. E2 est d'autant plus favorisé que la base utilisée est forte.
- le solvant. Les espèces chargées sont stabilisées dans les solvants polaires (exemple : l'eau). La polarité du solvant ne joue généralement pas de rôle prévisible lorsque le mécanisme est E2, alors qu'elle favorise le mécanisme E1 et en augmente la vitesse de réaction.

La compétition substitution nucléophile/élimination Les conditions expérimentales dans lesquelles sont réalisées les substitutions nucléophiles et les éliminations sur les dérivés halogénés sont voisines. Les facteurs d'orientation principaux sont :

- La température dont l'élévation favorise l'élimination au détriment de la substitution nucléophile.
- Le caractère nucléophile/basique. La nucléophilie favorise les substitutions nucléophiles alors que la basicité favorise les éliminations (Figure 2.28).
- La classe du dérivé halogéné. Toutes choses égales par ailleurs, les dérivés tertiaires donnent plus facilement de l'élimination que les dérivés secondaires et primaires.

2.1.6 Synthèse d'organométalliques

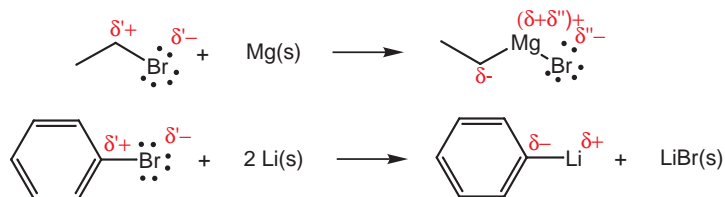


FIG. 2.33 – Exemples de synthèses d'organométalliques.

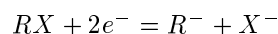
Il s'agit de réactions d'oxydo-réduction d'intérêt synthétique s'accompagnant d'une inversion de polarité de la liaison $C - X$. Elles sont réalisées dans des solvants aprotiques tels que l'éther diéthylique (Et_2O) dans des conditions anhydres afin d'éviter la décomposition des organométalliques formés par réaction acido-basique.⁴ Les organométalliques sont en effet des bases réagissant avec des acides tels que l'eau pour donner des alcanes (Figure 2.34).



FIG. 2.34 – Décomposition des organométalliques par réaction acido-basique.

Le bilan de la synthèse des organométalliques s'écrit formellement :

– Réduction du dérivé halogéné :



– Oxydation du métal : ($M = Mg, n = 2$; $M = Li, n = 1$)



Les mécanismes d'oxydo-réduction en chimie organique sont généralement mal connus. C'est en particulier le cas du mécanisme de synthèse des dérivés organométalliques qui implique des transferts d'électrons à la surface des métaux.

Les dérivés organomagnésiens sont universellement connus sous le nom de "Grignard reagents" ou "réactifs de Grignard" du nom du chimiste français, Victor Grignard (1871–1935), qui les a découverts lors de sa thèse soutenue en 1901. Victor Grignard a obtenu le prix Nobel de chimie en 1912 pour ces travaux qui ont constitué une avancée majeure de la synthèse organique moderne.

2.2 Les alcools

2.2.1 Définitions

Les alcools sont des espèces chimiques dont un atome de carbone tétraédrique, lié lui-même à des atomes de carbone ou d'hydrogène, porte un groupe hydroxyle OH (Figure 2.35). Ils sont souvent notés ROH.

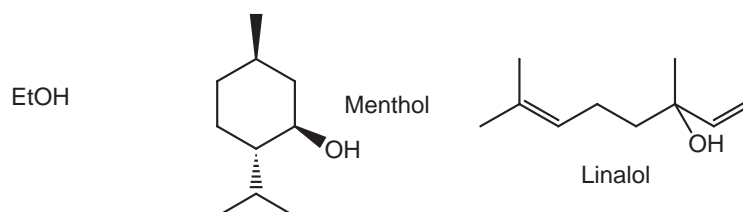


FIG. 2.35 – Exemples d'alcools.

Tout comme les dérivés halogénés, les alcools sont regroupés en trois classes selon le nombre d'atomes de carbone liés à l'atome de carbone tétraédrique qui porte le groupe OH : l'éthanol est un alcool primaire, le

⁴Les propriétés basiques et nucléophiles des dérivés organomagnésiens et organolithiens seront présentées lors des paragraphes ultérieurs (voir paragraphes 2.2.4, 2.3.4, 6.4.2, et 7.5.7 de la partie II).

menthol un alcool secondaire et le linalol un alcool tertiaire. Les différentes classes d'alcools constituent des sous-catégories manifestant certaines spécificités de réactivité.

Les phénols, dont le groupe OH est lié à un atome trigonal appartenant à un cycle aromatique tel que le benzène, possèdent une réactivité particulière (Figure 2.36).

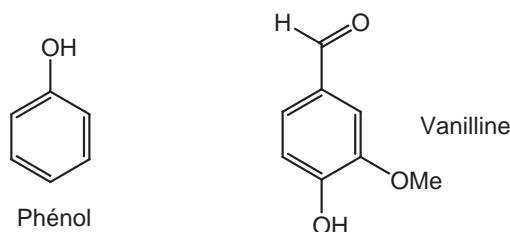


FIG. 2.36 – Exemples de phénols.

2.2.2 Caractéristiques physiques

Les premiers termes (jusqu'à dix d'atomes de carbone) sont liquides à température et pression ambiantes (rôle de la liaison hydrogène par rapport aux dérivés halogénés de masse molaire identique; voir paragraphe 3.2.6 de la partie I). Ils deviennent par la suite solides.

Les alcools légers sont miscibles avec l'eau et avec de nombreux solvants organiques.

Les alcools sont de bons solvants protiques (donneurs/accepteurs de liaison hydrogène).

L'environnement géométrique de l'atome du groupe hydroxyle d'un alcool est voisin de celui de l'eau (tétraédrique en solution).

2.2.3 Présentation générale de la réactivité des alcools

Parmi les fonctions monovalentes, la fonction alcool présente la réactivité la plus variée (Figure 2.37). La présence d'un atome d'hydrogène lié à l'atome d'oxygène confère aux alcools des propriétés acides. L'existence de deux doublets non liants sur l'atome d'oxygène est à l'origine de leurs caractères basique et nucléophile. La polarisation de la liaison C-O détermine leur caractère électrophile. Enfin, ils présentent des réactions d'oxydo-réduction donnant accès aux fonctions divalentes et trivalentes.

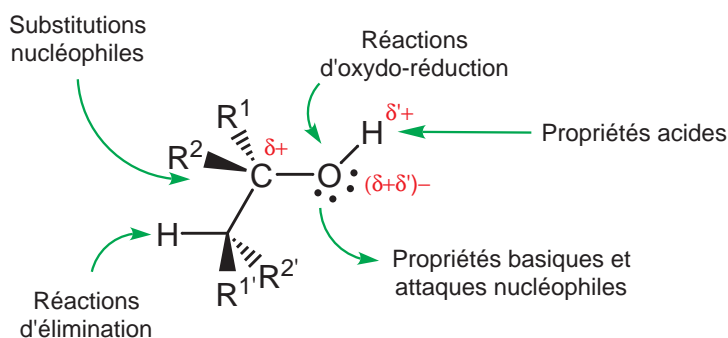


FIG. 2.37 – Présentation générale de la réactivité des alcools.

2.2.4 Propriétés acido-basiques des alcools

Les alcools sont à la fois des acides et des bases faibles; dans la majeure partie des situations, les quantités d'alcoolates ou d'alcools protonnés sont très réduits dans le milieu réactionnel. Ces dernières espèces chimiques sont cependant beaucoup plus réactives que les alcools et peuvent ainsi, malgré leur faible quantité, contrôler le mécanisme des transformations subies par les alcools (voir paragraphe 2.2.6 de la partie II).

Acidité des alcools

La polarisation de la liaison O-H prédispose la liaison à une rupture hétérolytique en solvant polaire; cette caractéristique est à l'origine des propriétés acides des alcools et des phénols (Figure 2.38). Le pK_a des alcools

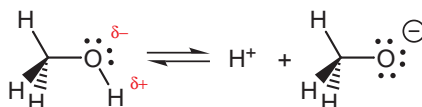


FIG. 2.38 – Réaction de protolyse des alcools.

est d'environ 16-18 (14 pour l'eau; le groupement alkyle R des alcools ROH possède un effet inductif donneur supérieur à celui de l'hydrogène. Un alcoolate RO^- est ainsi déstabilisé vis-à-vis de l'ion hydroxide OH^- de sorte que $pK_a(ROH) > pK_a(H_2O)$; les alcoolates sont donc des bases fortes. Le pK_a des phénols est environ égal à 10. Cette valeur plus faible est principalement liée à la stabilisation de l'espèce chargée du couple acido-basique par mésomérie (Figure 2.39).

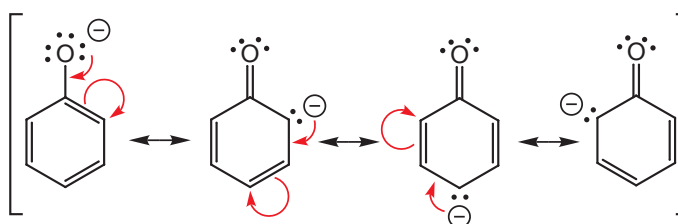


FIG. 2.39 – Stabilisation de l'ion phénate par mésomérie.

En synthèse organique, la déprotonation quantitative des alcools est réalisée par des bases "fortes" (pK_a de l'acide conjugué très élevé) telles que l'ion hydruure H^- , ou les organométalliques (Figure 2.40).

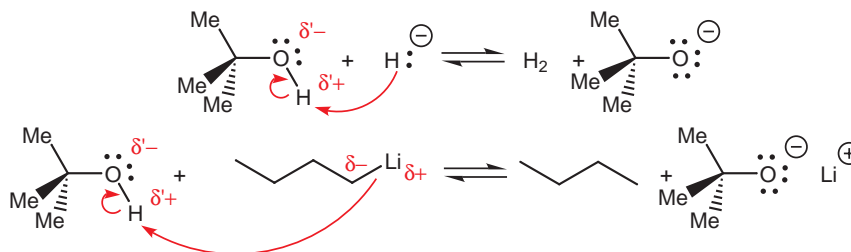


FIG. 2.40 – Exemples de déprotonation d'alcools réalisées par des bases fortes.

Basicité des alcools

Elle est liée à l'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène et joue essentiellement un rôle en catalyse grâce à l'exaltation du caractère électrophile de l'alcool ($\Delta > \delta$) (Figure 2.41). Le pK_a des oxoniums,

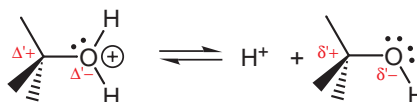


FIG. 2.41 – Exaltation de l'électrophilie des alcools par protonation de l'atome d'oxygène.

acides conjugués des alcools, est d'environ -2.

2.2.5 Propriétés nucléophiles des alcools et des alcoolates

Autre manifestation de la présence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène.

Attaque nucléophile d'alcoolate sur un dérivé halogéné : synthèse de Williamson

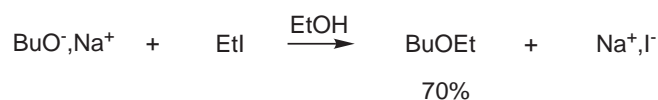


FIG. 2.42 – Exemple d'attaque nucléophile d'alcoolate sur un dérivé halogéné.



FIG. 2.43 – Au bilan, l'attaque nucléophile d'alcoolate sur un dérivé halogéné permet de synthétiser des éther-oxydes.

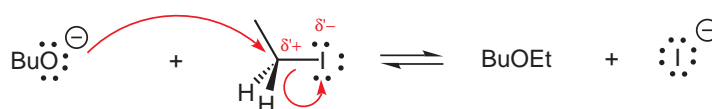


FIG. 2.44 – Le mécanisme d'attaque nucléophile d'alcoolate sur un dérivé halogéné est de type SN2.

Remarques

1. Lorsque le dérivé halogéné est secondaire ou tertiaire, on observe préférentiellement la réaction compétitive d'élimination plutôt que la substitution nucléophile. Elle met en jeu le caractère basique plutôt que nucléophile de l'alcoolate, et implique la labilité d'un atome d'hydrogène en position β de l'atome X du dérivé halogéné (Figure 2.45).

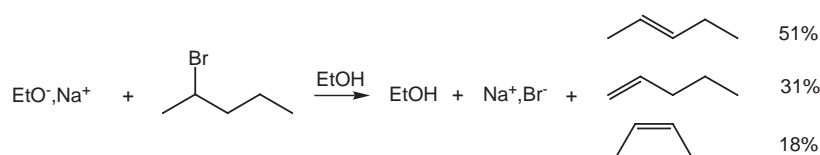


FIG. 2.45 – Illustration du caractère compétitif des réactions de substitution nucléophile et d'élimination.

2. Quoique plus marginale, l'attaque nucléophile par les alcools, moins bons nucléophiles que les ions alcoolates correspondants, peut être réalisée sur des dérivés halogénés (Figure 2.46). Elle donne lieu à un

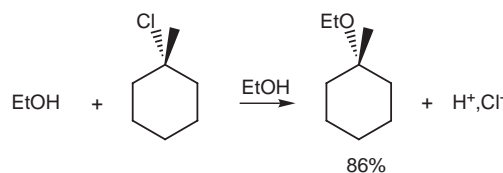


FIG. 2.46 – Illustration du caractère nucléophile des alcools.

mécanisme de type SN1 (Figure 2.47).

Acétalisation en milieu acide

Elle sera étudiée au paragraphe 6.4.4 de la partie II.

2.2.6 Propriétés électrophiles des alcools et de leurs acides conjugués

D'une manière générale, les propriétés électrophiles des alcools sont observées en milieu acide et impliquent les ions oxoniums, plus réactifs.

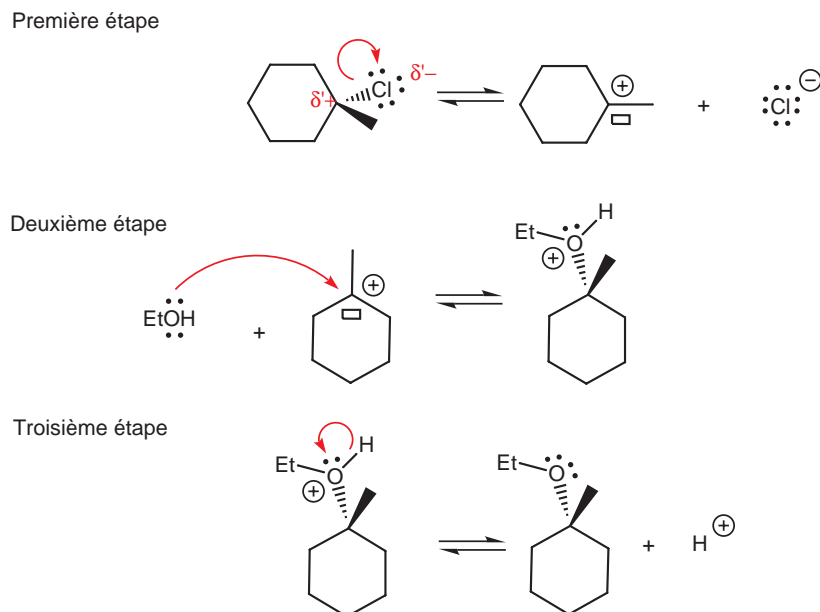


FIG. 2.47 – Mécanisme rendant compte de la substitution nucléophile représentée à la Figure 2.46.

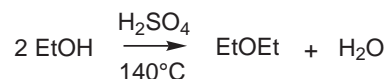


FIG. 2.48 – Exemple de déshydratation intermoléculaire d'alcool.



FIG. 2.49 – Les déshydratations intermoléculaires d'alcools permettent de synthétiser des éther-oxydes symétriques. Cette méthode de synthèse est applicable aux alcools primaires et secondaires mis en présence d'un acide (H^+ en catalyse homogène, Al_2O_3 ou ThO_2 en catalyse hétérogène), même à des températures proches de l'ambiante.

Déshydratation intermoléculaire : synthèse des éther-oxydes

Le mécanisme dépend de la classe d'alcool.

1. Alcools primaires (Figure 2.50).

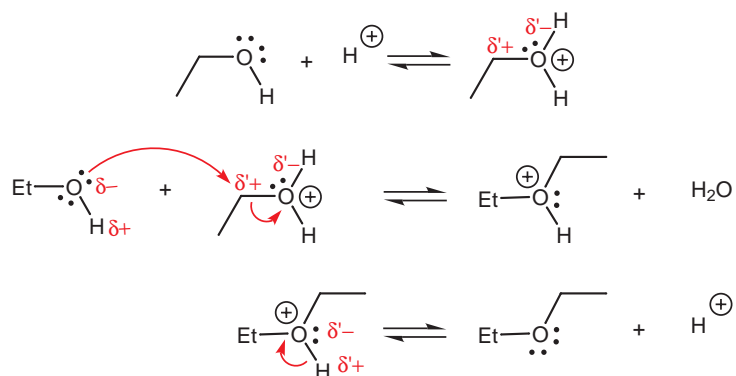


FIG. 2.50 – Mécanisme de déshydratation intermoléculaire de l'éthanol. Première étape : Protonation de l'alcool; Deuxième étape : Substitution nucléophile de l'alcool sur l'alcool protoné. Mécanisme $\text{S}_\text{N}2$. Etape cinétiquement déterminante; Troisième étape : Déprotonation de l'éther-oxyde.

2. Alcools secondaires/tertiaires (Figure 2.51).

Remarques

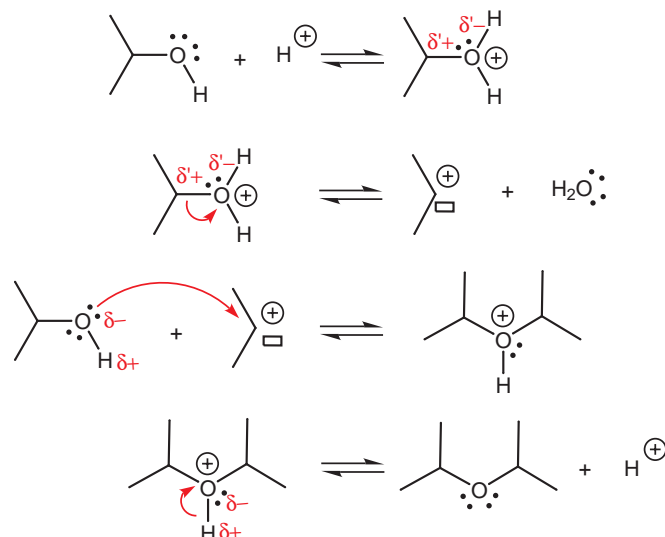


FIG. 2.51 – Mécanisme de déshydratation intermoléculaire de l'isopropanol. Première étape : Protonation de l'alcool ; Deuxième étape : Formation du carbocation. Etape cinétiquement déterminante ; Troisième étape : Attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation ; Quatrième étape : Déprotonation de l'éther-oxyde. Les deuxième et troisième étapes correspondent à un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}1$.

- Il est possible d'assister à une substitution nucléophile compétitive lorsqu'un autre nucléophile est présent dans le milieu. C'est en particulier le cas lorsque des acides halohydriques (HX) sont utilisés pour réaliser la catalyse (Figures 2.52-2.54).

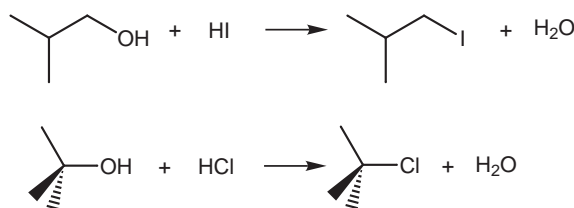


FIG. 2.52 – Exemples de substitutions nucléophiles compétitives au cours desquelles un dérivé halogéné est obtenu à la place d'un éther-oxyde.

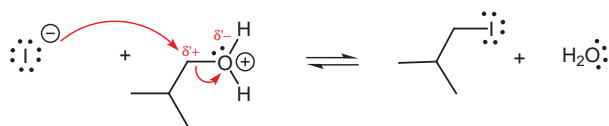


FIG. 2.53 – Dans le premier exemple, l'ion iodure, excellent nucléophile, remplace l'alcool lors de la deuxième étape du mécanisme représenté à la figure 2.50 ($\text{S}_{\text{N}}2$ réalisée sur l'alcool protonné).

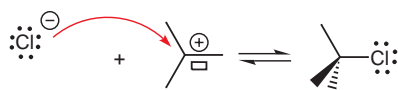


FIG. 2.54 – Dans le second exemple, l'ion chlorure remplace l'alcool lors de la troisième étape du mécanisme représenté à la figure 2.51 (attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation).

- D'autres réactions compétitives peuvent se manifester lorsque les étapes impliquant directement la substitution nucléophile (deuxième étape du mécanisme avec les alcools primaires, et troisième étape du mécanisme avec les alcools secondaires et tertiaires) sont trop lentes. On peut ainsi observer des réactions d'élimination (*vide infra*).

Déshydratation intramoléculaire : synthèse de dérivés éthyléniques

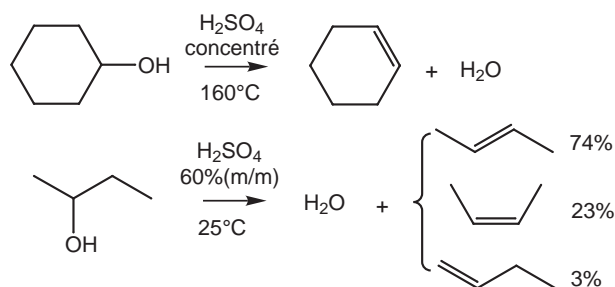


FIG. 2.55 – Exemples de déshydratations intramoléculaires.

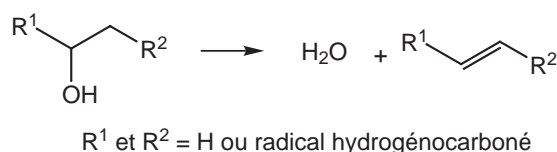


FIG. 2.56 – Au bilan, le chauffage de l'alcool en milieu acide concentré produit un dérivé éthylénique résultant d'une déshydratation intramoléculaire. Cette réaction est surtout observée avec les alcools tertiaires. Le dérivé majoritairement obtenu est le plus substitué (Règle de Zaïtsev ; voir paragraphe 3.2 de la partie II), c'est-à-dire celui dont la double liaison porte le moins d'atomes d'hydrogène. De manière plus générale, le dérivé obtenu est le plus stable.

Le mécanisme de déshydratation est une élimination de type E1 (Figure 2.57).

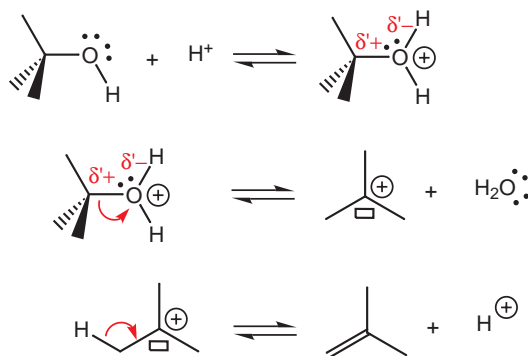


FIG. 2.57 – Mécanisme de la déshydratation intramoléculaire d'un alcool. Première étape : Protonation de l'alcool ; Deuxième étape : Formation du carbocation. Etape cinétiquement déterminante monomoléculaire \Rightarrow E1 ; Troisième étape : Élimination d'un proton.

Toute comme dans le cas des dérivés halogénés, les réactions d'élimination sont favorisées à haute température vis-à-vis des réactions de substitution nucléophile.

Activation électrophile des alcools

Les alcools manifestent leur activité électrophile en milieu suffisamment acide pour que le groupe hydroxyle se protone, créant ainsi un groupe partant, l'eau, bien meilleur groupe partant que l'ion hydroxyde OH^- . Dans la pratique, on réalise le plus souvent au laboratoire l'activation électrophile des alcools grâce à l'utilisation de réactifs spécifiques. Le chlorure de tosylo est ainsi utilisé pour synthétiser des tosylates, alors que le chlorure de thionyle ou le pentachlorure de phosphore permettent de synthétiser des chlorures d'alkyles (Figure 2.58). L'ion tosylate MePheSO_3^- est un bon groupe partant (acide conjugué de type acide sulfonique de $pK_a \approx 3$) et les tosylates se comportent comme des dérivés halogénés du point de vue de la réactivité vis-à-vis des substitutions nucléophiles.

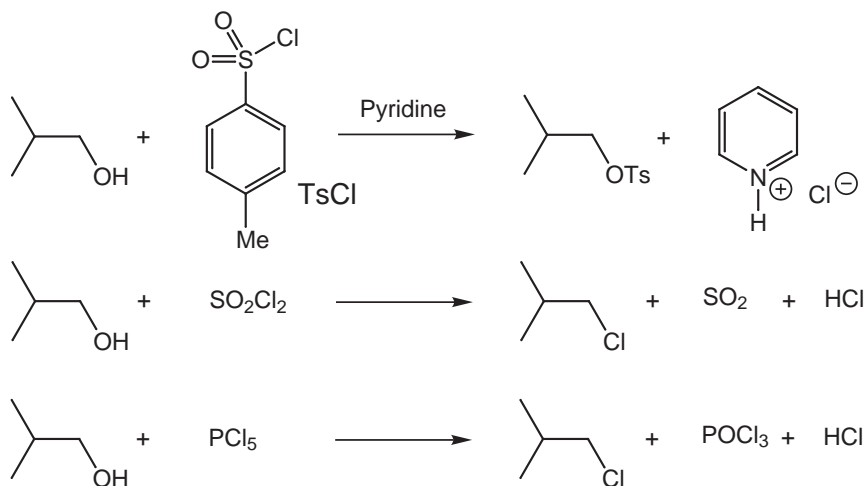


FIG. 2.58 – Équation-bilans associées à la synthèse des tosylates et des chlorures d'alkyle à partir des alcools.

2.2.7 Réactions d'oxydo-réduction

Il s'agit de réactions d'oxydo-réduction impliquant des oxydants minéraux tels que le bichromate de potassium ($K_2Cr_2O_7$) ou le permanganate de potassium ($KMnO_4$) (Figure 2.59).

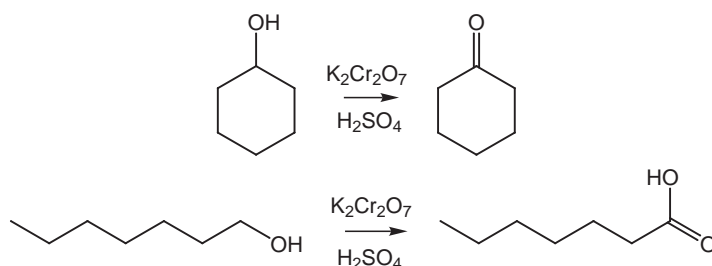
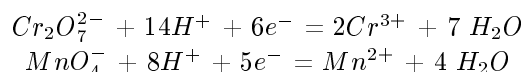


FIG. 2.59 – Exemples de réactions d'oxydo-réduction des alcools.

Réduction des oxydants minéraux :⁵



L'oxydation des alcools primaires et secondaires fournit successivement les dérivés carbonylés (aldéhydes avec les alcools primaires, cétone avec les alcools secondaires), puis, le cas échéant (alcools primaires/conditions opératoires), les acides carboxyliques correspondants.⁶ Les réactions d'oxydation sont les suivantes :



Dans le cas des alcools primaires, il est possible de s'arrêter sélectivement aux dérivés carbonylés en utilisant des conditions plus douces ou des oxydants moins puissants (Figure 2.60).

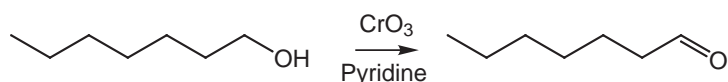


FIG. 2.60 – Exemples de réactions d'oxydation ménagée d'un alcool primaire.

⁵La nature précise des réactifs et produits dépend des conditions opératoires utilisées.

⁶Les alcools tertiaires ne réagissent généralement pas. Il est possible néanmoins de réaliser l'oxydation des alcools tertiaires dans des conditions sévères qui provoquent la dégradation du squelette hydrocarboné.

2.3 Les amines

2.3.1 Définitions

Les amines peuvent être formellement considérées comme des produits de substitution de l'ammoniac dans lequel un, deux ou trois atomes d'hydrogène aurai(en)t été remplacé(s) par des radicaux hydrogénocarbonés. On distingue ainsi trois classes d'amines (Figure 2.61). La classification des amines se distingue ainsi de celle




Nombre d'atomes d'hydrogène substitués	Exemple	Catégorie
Un		Amine primaire (I)
Deux		Amine secondaire (II)
Trois		Amine tertiaire (III)

FIG. 2.61 – Les trois classes d'amines.

des dérivés halogénés et des alcools.

Les amines sont abondamment représentées dans la nature (Figure 2.62).

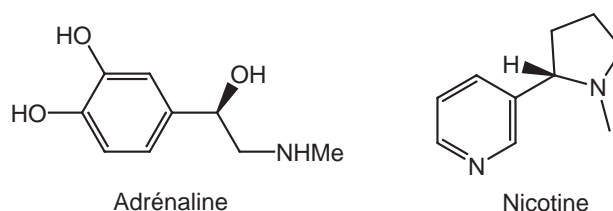


FIG. 2.62 – Exemples d'amines d'origine naturelle.

2.3.2 Caractéristiques physiques

Tout comme les alcools et à l'exception de la méthylamine gazeuse, les premiers termes sont liquides à température et pression ambiantes (rôle de la liaison hydrogène par rapport aux dérivés halogénés de masse molaire identique).

Les amines présentent une forte odeur désagréable (putrescine, cadavérine).

Les amines légères sont miscibles avec l'eau et avec de nombreux solvants organiques.

L'environnement géométrique de l'atome d'azote d'une amine est en général voisin de celui de l'ammoniac (tétraédrique en solution). Lorsque l'atome d'azote d'une amine est substitué par trois groupes distincts, on obtient une molécule chirale. Contrairement au carbone asymétrique, l'atome d'azote d'une amine chirale subit cependant une inversion rapide provoquant l'interconversion entre énantiomères (Figure 2.63). Ce processus détermine l'obtention d'un racémique puisque les énantiomères sont de même énergie. Il n'est pas possible de réaliser un dédoublement du racémique d'amines du fait de l'interconversion rapide. En revanche, les sels d'ammonium, isoélectroniques des dérivés carbonés correspondants ne présentent pas de processus d'interconversion rapide. Tout comme avec ces derniers, il est possible de réaliser une opération de dédoublement (voir paragraphe 2.4.6).

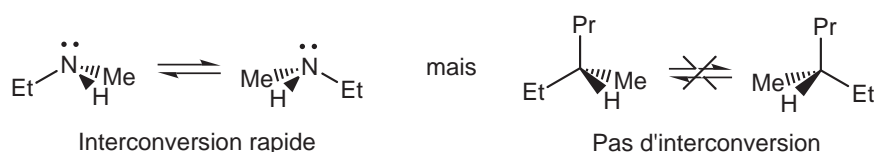


FIG. 2.63 – Chiralité des amines.

2.3.3 Présentation générale de la réactivité des amines

Les amines ressemblent aux alcools, en accord avec la similarité (position dans la classification périodique, électronégativité) des atomes d'oxygène et d'azote. On va retrouver les différentes catégories de réactions des alcools à des altérations près, liées à l'électronégativité plus faible de l'azote. La présence éventuelle d'un atome d'hydrogène lié à l'atome d'azote confère aux amines des propriétés acides. L'existence d'un doublet non liant sur l'atome d'azote est à l'origine de leurs caractères basique et nucléophile. La polarisation de la liaison $C-N$ détermine un faible caractère électrophile. Enfin, elles présentent des réactions d'oxydo-réduction complexes qui ne seront pas examinées (Figure 2.64).

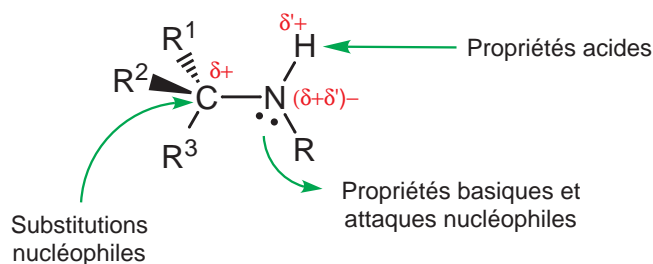


FIG. 2.64 – Présentation générale de la réactivité des amines.

2.3.4 Propriétés acido-basiques des amines

Acidité des amines

La polarisation de la liaison $N-H$ prédispose la liaison à une rupture hétérolytique en solvant polaire; cette caractéristique est à l'origine des propriétés acides des amines primaires et secondaires (Figure 2.65).

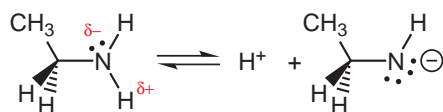


FIG. 2.65 – Exemple de protolyse d'une amine primaire.

Le pK_a des amines est d'environ 35 pour les alkylamines (16-18 pour les alcools); cette valeur plus élevée que celle des alcools s'explique par l'électronégativité plus faible de l'azote. Les bases conjuguées des amines, les amidures, sont des bases très fortes. En synthèse organique, la déprotonation quantitative des amines n'est réalisée que par des bases extrêmement fortes telles que les organolithiens RLi .

Basicité des amines

Elle est liée à l'existence d'un doublet non liant sur l'atome d'azote. Du fait de l'électronégativité plus faible de l'azote, les amines sont des bases plus fortes que les alcools (Figure 2.66).

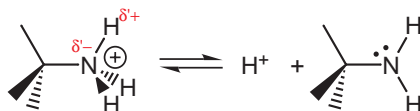


FIG. 2.66 – Exemple de protolyse d'un sel d'ammonium.

Le pK_a des acides conjugués des amines, les ions ammonium, est d'environ 10 (-2 pour les oxoniums, acides conjugués des alcools).

2.3.5 Propriétés nucléophiles des amines

Elles sont à l'origine des réactions les plus importantes des amines. Dans le cadre de ce chapitre, on évoquera les réactions de substitutions nucléophiles des amines sur des dérivés halogénés, et les réactions de nitrosation.

D'autres réactions mettant en jeu les propriétés nucléophiles des amines seront étudiées dans la suite du cours (voir paragraphes 7.5.6 de la partie II).

Alkylation des amines (synthèse de Hoffmann)

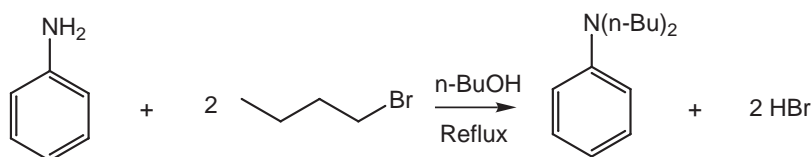


FIG. 2.67 – Exemple de substitution nucléophile d'une amine sur un dérivé halogéné. Remarquer que le solvant ne réagit pas alors qu'il est en net excès (solvant) ; les amines sont beaucoup plus nucléophiles que les alcools.



FIG. 2.68 – Bilan général d'une substitution nucléophile d'une amine sur un dérivé halogéné : un atome d'hydrogène porté par l'atome d'azote est remplacé par un radical hydrogénocarboné ; on obtient une amine plus substituée.

Contrairement aux alcools, il n'est pas nécessaire de passer par les bases conjuguées pour réaliser des réactions de substitution nucléophile. Cette faculté résulte de la nucléophilie plus importante de l'azote.

Remarques

1. Du fait de la basicité importante des amines, l'amine substituée réagit sur l'acide halohydrique formé lors de la réaction (Figure 2.69).

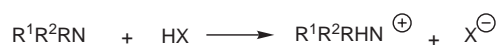


FIG. 2.69 – Si l'on désire réaliser une conversion quantitative, il est nécessaire d'ajouter une base dans le milieu afin d'éviter que l'amine réactive ne soit utilisée pour piéger l'acide halohydrique formé. On utilise le plus souvent pour cet usage des amines tertiaires telles que la triéthylamine.

2. Lorsque l'amine est tertiaire, il demeure néanmoins possible de réaliser une réaction de substitution nucléophile aboutissant à la formation d'un sel d'ammonium quaternaire si l'on force les conditions opératoires (augmentation de la température du milieu réactionnel par exemple) (Figure 2.70).



FIG. 2.70 – Obtention d'un sel d'ammonium par réaction d'une amine tertiaire avec un dérivé halogéné.

3. Il est difficile d'obtenir sélectivement une amine secondaire à partir d'une amine primaire par cette méthode de synthèse. En effet, la différence de réactivité des amines primaires et secondaires est trop faible vis-à-vis de cette réaction, de sorte que l'on obtient finalement des mélanges, même lorsqu'on travaille dans des proportions stœchiométriques d'amine primaire et de dérivé halogéné (Figure 2.71).

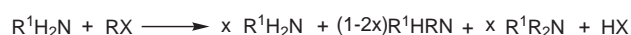


FIG. 2.71 – Illustration de la faible sélectivité de la synthèse de Hoffmann.

Selon la nature de l'agent électrophile, on peut observer des mécanismes de type SN1 ou SN2 ; du fait de la nucléophilie élevée des amines, on observe cependant le plus souvent un mécanisme SN2 (Figure 2.72).

Conformément aux remarques précédentes, cette étape peut être suivie d'une réaction acido-basique impliquant l'échange du proton entre le produit de réaction, et une molécule d'amine réactive ou une autre base présente dans le milieu.

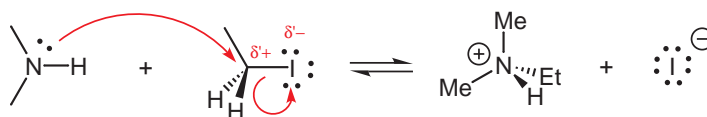


FIG. 2.72 – Mécanisme général de la synthèse de Hoffmann.

Diazotation des amines

Il s'agit d'une catégorie de réactions qui présentent un intérêt important à la fois (Figure 2.73) :

- d'un point de vue historique. La réaction de diazotation a été abondamment employée pour caractériser la classe des amines. Les amines primaires donnent des alcools, les amines secondaires donnent des nitrosoamines jaunes, les amines tertiaires ne réagissent pas,
- d'un point de vue industriel. La diazotation des amines aromatiques donne accès aux colorants diazoïques qui constituent la catégorie la plus importante de colorants jaune-orange-rouge,
- d'un point de vue mécanistique.

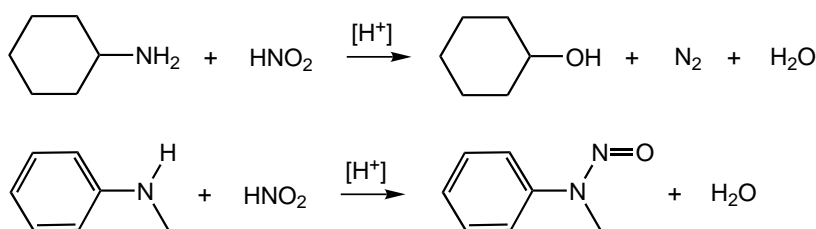


FIG. 2.73 – Exemples de diazotation d'amines primaire et secondaire.

Le mécanisme de la diazotation repose sur l'attaque nucléophile du doublet non liant de l'amine sur l'ion nitrosyle, électrophile, créé *in situ* à partir de l'acide nitreux (Figure 2.74).

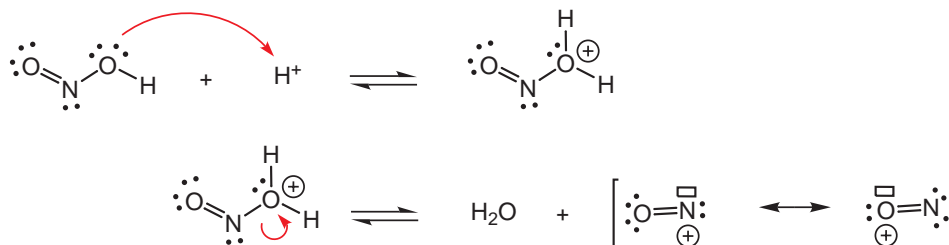


FIG. 2.74 – Première partie du mécanisme : Formation de l'ion nitrosyle, agent électrophile, à partir de l'acide nitreux.

Dans une première succession de réactions, les amines primaire et secondaire fournissent toutes deux une nitrosoamine (Figure 2.75). Dans le cas des amines tertiaires, l'absence de proton porté par l'atome d'azote aboutit à la seule réaction du doublet non liant de l'atome d'azote avec l'ion nitrosyle : l'adduit formé n'évolue pas.⁷

Dans le cas des amines primaires, la nitrosoamine se décompose pour aboutir à la formation de l'alcool primaire. La stabilité de la molécule de diazote ainsi que son dégagement du milieu réactionnel sont responsables du caractère complet de la transformation (Figure 2.76).

Dans le cas de la nitrosation des amines primaires dont le groupe $-NH_2$ est porté par un cycle aromatique, on observe un comportement singulier lié à la très grande énergie d'activation nécessaire pour effectuer une substitution nucléophile aromatique : l'ion diazonium est ainsi stabilisé et il peut même parfois être isolé sous forme d'un solide stable à température ambiante. Les sels de diazonium aromatiques sont des intermédiaires de synthèse importants (Figure 2.77).

⁷ Dans le cas d'une amine tertiaire aromatique telle que la diméthylaniline, l'ion nitrosyle donne une réaction de substitution électrophile aromatique avec le cycle aromatique fortement activé.

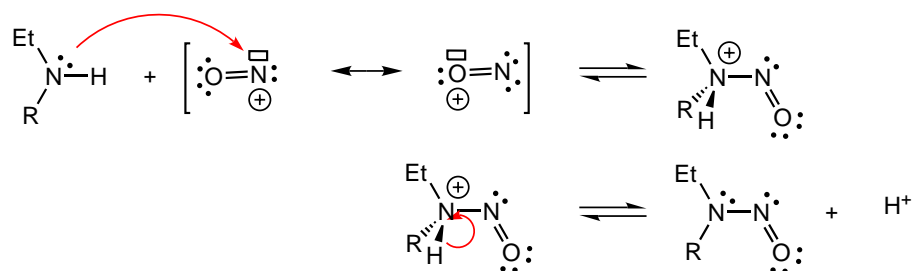


FIG. 2.75 – Deuxième partie du mécanisme. Commune aux amines primaire ($R=H$) et secondaire ($R=\text{radical alkyle}$), elle aboutit à la formation d'une nitrosoamine qui constitue un intermédiaire dans le cas des amines primaires, alors qu'elle constitue le produit de la transformation dans le cas des amines secondaires.

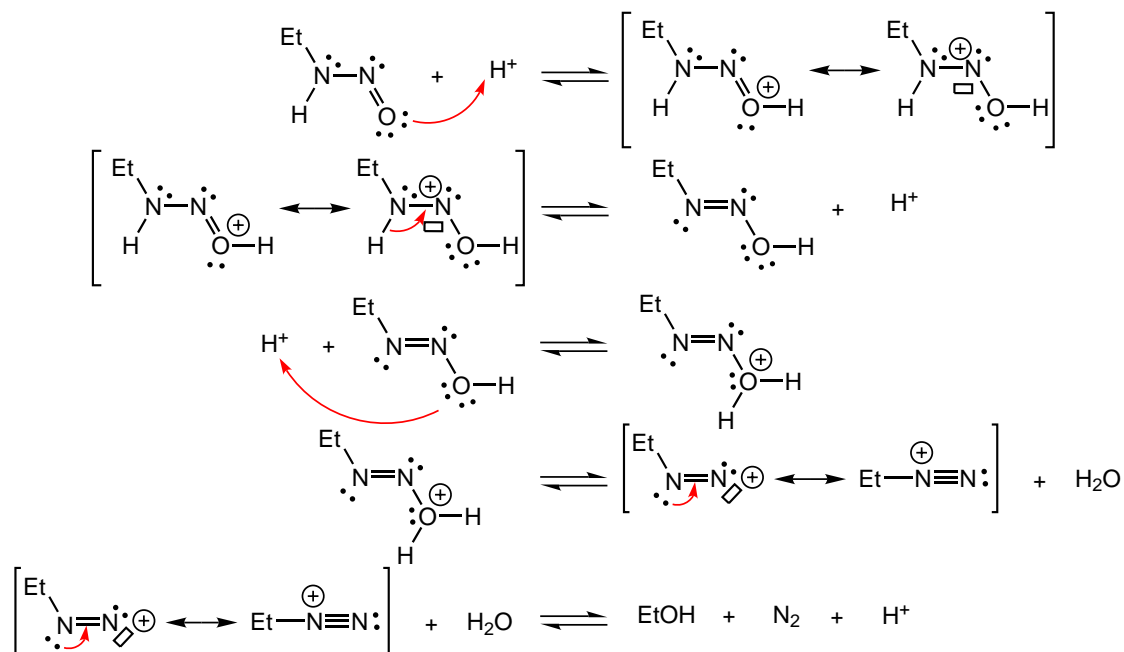


FIG. 2.76 – Troisième partie du mécanisme propre aux amines primaires. La dernière étape du mécanisme est une substitution nucléophile sur le diazonium formé intermédiairement. Du fait de la très grande stabilité de la molécule de diazote, le mécanisme supposé est de type S_N1 malgré la formation d'un carbocation primaire, *a priori* peu stable. Au cours de cette dernière étape, il arrive qu'on observe d'autres types de réactions (éliminations, réarrangements,...).

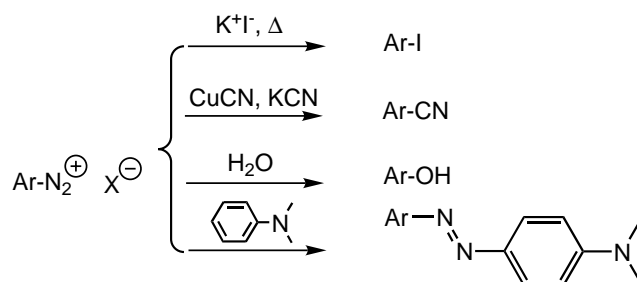


FIG. 2.77 – Exemples de réactions de sels de diazoniums aromatiques. Selon le nucléophile présent, on peut obtenir des dérivés iodés, des nitriles, des phénols, des dérivés diazoïques (exemple : l'hélianthine $Ar = HOSO_2 - Ph$),...

2.3.6 Propriétés électrophiles des ions ammoniums

Le caractère électrophile des alcools s'était manifesté par des attaques nucléophiles sur l'alcool protonné. En principe, on devrait retrouver ce même caractère avec les amines en faisant intervenir les ions ammoniums. L'électronégativité plus faible de l'atome d'azote entraîne toutefois une polarisation de la liaison C-N moindre que celle de la liaison C-O des alcools ; les conditions opératoires devraient être ainsi plus dures pour réaliser

le même type de réaction. Il n'existe en fait que très peu de réactions impliquant le caractère électrophile des ammoniums. En milieu basique, les ammoniums quaternaires peuvent donner lieu à la formation d'alcools selon un mécanisme de type SN2 (Figure 2.78).

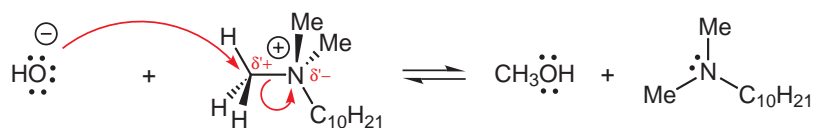


FIG. 2.78 – Exemple de réaction illustrant les propriétés électrophiles des ions ammoniums.

Chapitre 3

Un premier exemple de famille d'hydrocarbures insaturés : les alcènes

Les hydrocarbures sont des espèces chimiques qui ne contiennent que les éléments hydrogène et carbone. On distingue deux catégories :

Les hydrocarbures saturés C'est dans cette catégorie que l'on trouve les alcanes (exemple : méthane CH_4) et les cycloalcanes (exemple : cyclohexane C_6H_{12}) (Figure 3.1). Il s'agit de molécules chimiquement essentiellement inertes (utilisation comme solvant), mais dont l'importance énergétique est considérable (utilisation comme combustibles),



FIG. 3.1 – Exemples d'hydrocarbures saturés

Les hydrocarbures insaturés Il s'agit de molécules caractérisées par la présence de liaisons multiples entre atomes de carbone (Figure 3.2). Les caractéristiques énergétiques de ces liaisons multiples sont à l'origine d'un grand nombre de réactions chimiques d'intérêt à la fois synthétique et mécanistique. Les trois familles les plus importantes sont :

- les alcènes contenant une double liaison entre deux atomes de carbone (exemple : butène-2) ;
- les alcynes contenant une triple liaison entre deux atomes de carbone (exemple : propyne) ;
- les aromatiques contenant généralement plusieurs insaturations assimilables en première approximation à des doubles liaisons (exemple : benzène).

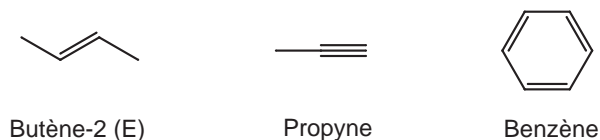


FIG. 3.2 – Exemples d'hydrocarbures insaturés

Les réactivités des alcènes et des alcynes sont similaires, essentiellement gouvernées par des réactions d'addition électrophile. Elles se distinguent de celle des aromatiques qui, du fait de la stabilisation aromatique (voir paragraphe 3.2.4 de la partie I), favorise la séquence addition électrophile-élimination de proton.

3.1 Définitions

Les alcènes (encore appelés hydrocarbures éthyléniques ou oléfines) sont des hydrocarbures à chaîne ouverte possédant une double liaison $C = C$. Leur formule brute est de la forme C_nH_{2n} (n entier naturel supérieur ou égal à 2). Par extension, on appelle dérivé éthylénique toute espèce chimique contenant au moins une double liaison $C = C$.

Les dérivés éthyléniques sont abondamment représentés dans la nature, en particulier dans le règne végétal (terpènes; Figure 3.3).

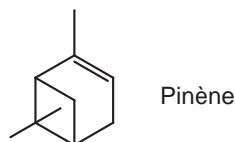


FIG. 3.3 – Exemple de terpène.

3.2 Caractéristiques physiques

Du fait de la faible différence d'électronégativité entre les atomes d'hydrogène et de carbone, les alcènes sont des molécules essentiellement apolaires interagissant faiblement entre elles. Cette caractéristique détermine leur faible température d'ébullition; les alcènes contenant moins de quatre atome de carbone sont gazeux à température et pression ambiantes.

Les considérations énergétiques portant sur la double liaison $C = C$ sont importantes pour apprécier la réactivité des alcènes. Les énergies de liaison peuvent être évaluées, par exemple, grâce aux grandeurs de formation. Les énergies des liaisons σ et π contribuant aux simples ($C - C$) et doubles ($C = C$) liaisons peuvent être obtenues à partir des grandeurs de formation du méthane, de l'éthane et de l'éthylène, mesurées expérimentalement (Figure 3.4). On trouve ainsi que l'énergie d'une liaison π entre deux atomes de carbone (environ

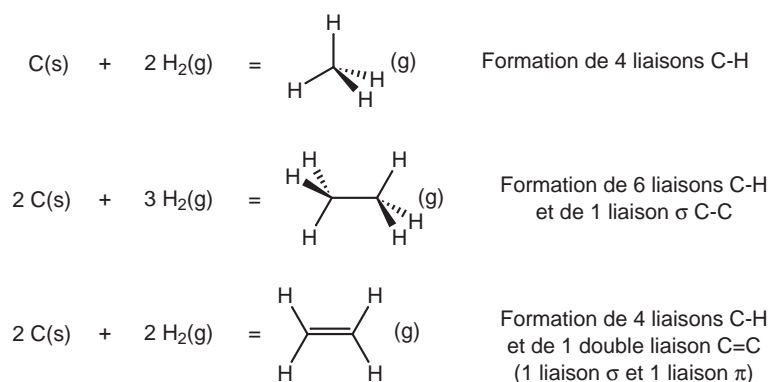


FIG. 3.4 – Principe de la détermination des énergies des liaisons σ et π en chimie organique.

280 kJmol^{-1}) représente environ 60% de celle d'une liaison σ entre atomes de carbone (environ 450 kJmol^{-1}). Cette caractéristique favorise les réactions d'addition sur les alcènes.

Ce même type d'approche peut être mis en œuvre pour comparer les énergies des doubles liaisons selon qu'elles sont plus ou moins substituées par des radicaux hydrogénocarbonés (exemple : comparaison des grandeurs de formation des butènes -1 et -2), ou selon la position des groupements substituants les plus encombrants autour de la double liaison (exemple : comparaison des grandeurs de formation des butènes-2 (Z) et (E)). On montre ainsi que l'énergie d'une double liaison $C = C$ diminue avec :

- l'augmentation du degré de substitution, c'est-à-dire le nombre de substituants différent d'un atome d'hydrogène portés par la double liaison ; on traduit souvent cette observation en disant que les alcènes les plus substitués sont les plus stables. Cette caractéristique détermine la régiochimie des réactions d'élimination (règle de Zaitsev ; voir paragraphes 2.1.5 et 2.2.6 de la partie II) ;

- la diminution de l'encombrement stérique. Cette caractéristique détermine la stéréochimie des réactions d'élimination.

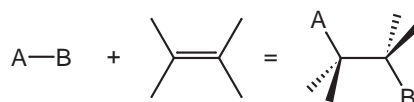
L'environnement de chacun des atomes de carbone liés par une double liaison $C = C$ est trigonal (Figure 3.5).



FIG. 3.5 – Environnement géométrique d'un atome de carbone engagé dans une double liaison.

3.3 Présentation générale de la réactivité des alcènes

La réactivité des fonctions monovalentes était dominée par la polarisation de la liaison C-hétéroatome. Celle des alcènes résulte de la richesse en électrons polarisables au niveau de la double liaison $C = C$. Cette caractéristique leur confère des propriétés nucléophiles. Par ailleurs, la liaison π de la double liaison $C = C$ est plus faible qu'une liaison σ simple $C - C$ (*vide supra*) (Figure 3.6). Cette caractéristique détermine les réactions d'addition et d'oxydo-réduction des alcènes (Figure 3.7).



$$\text{Bilan liaisons: } (2 \sigma_{AC/BC}) - (1 \sigma_{AB} + 1 \pi_{CC}) = 1 \sigma - 1 \pi \quad \Delta E > 0$$

FIG. 3.6 – Bilan énergétique des réactions d'addition des alcènes.

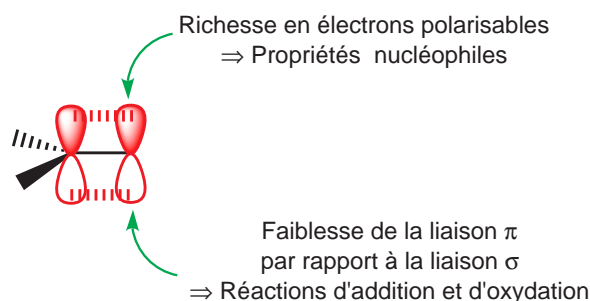


FIG. 3.7 – Présentation générale de la réactivité des alcènes.

3.4 Manifestations de la nucléophilie des alcènes

Il s'agit de réactions d'addition dans lesquelles un alcène réagit tout d'abord comme nucléophile avec une espèce chimique électrophile (Figures 3.8 et 3.9).

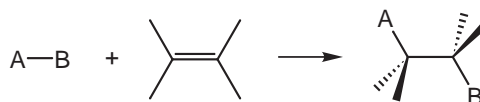


FIG. 3.8 – Bilan des réactions d'addition sur les alcènes.

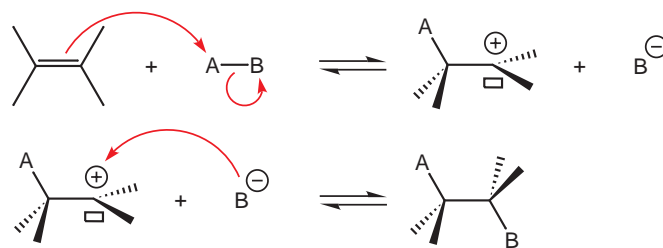


FIG. 3.9 – Mécanisme général des réactions d'addition sur les alcènes.

Remarque il arrive parfois que la seconde étape du mécanisme représenté à la figure 3.9 fasse intervenir une espèce nucléophile n'appartenant pas au réactif AB . C'est par exemple le cas lorsqu'un bon nucléophile se trouve présent dans le milieu (des anions halogénure tels que I^- par exemple), ou bien lorsque l'alcène polyfonctionnel contient lui-même un site nucléophile (voir paragraphe 3.4.1 de la partie II).

3.4.1 Addition des dihalogènes X_2

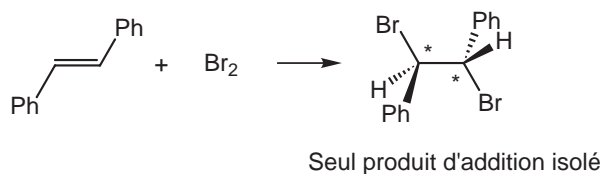


FIG. 3.10 – Addition de dibrome sur le stilbène.

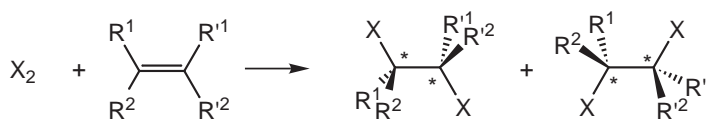


FIG. 3.11 – Bilan de la réaction d'addition d'un dihalogène X_2 sur un alcène. Un atome d'halogène s'additionne sur chacun des deux atomes de carbone porteurs de la double liaison; il n'y a donc pas de problème de régiosélectivité lors de cette réaction. En revanche, l'addition de dihalogène peut provoquer l'apparition de deux centres asymétriques; la stéréosélectivité de l'addition doit être examinée.

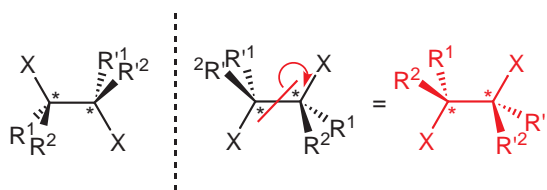


FIG. 3.12 – Relation stéréochimique existant entre les produits issus de l'addition d'un dihalogène X_2 sur un alcène. L'expérience montre que l'addition du dihalogène s'effectue en anti, c'est-à-dire que les deux atomes d'halogène rentrent de part et d'autre du plan de la double liaison; il s'agit d'une trans-addition. Les deux produits de réaction sont énantiomères. Lorsqu'aucun des radicaux R^1 , R^2 , R'^1 et R'^2 ne contient de centre asymétrique, l'expérience montre que ces produits sont obtenus en quantités identiques; le mélange obtenu est racémique.

Remarque La transformation est totale lors que le dichlore et le dibrome sont utilisés. En revanche, elle demeure incomplète lors de l'addition du diiode.

Le mécanisme comprend deux étapes (Figures 3.13 et 3.16).

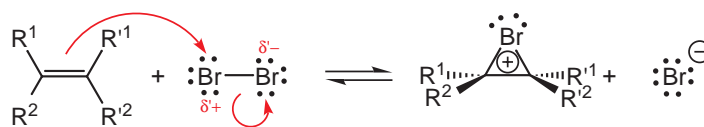


FIG. 3.13 – Première étape du mécanisme : Formation de l'ion intermédiaire bromonium. Lors de cette étape, les électrons de la double liaison induisent la polarisation de la liaison simple du dihalogène, déterminant ainsi l'attaque nucléophile de l'alcène sur le site électrophile instantanément formé. L'espèce créée n'est pas le carbocation représenté dans le mécanisme générique (voir l'introduction du paragraphe 3.4). Il se forme un intermédiaire ponté appelé bromonium. C'est cette structure pontée qui détermine la stéréosélectivité anti de la réaction d'addition des halogènes sur les alcènes.

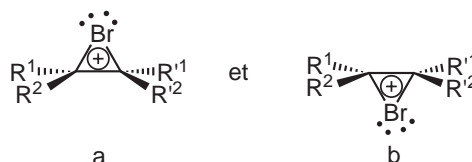


FIG. 3.14 – Selon la face moléculaire attaquée, deux ions bromonium, notés ici *a* et *b*, peuvent être obtenus à la suite de l'addition représentée à la Figure 3.13. Lorsqu'aucun des radicaux R^1 , R^2 , R'^1 et R'^2 ne contient de centre asymétrique, la molécule d'alcène initiale admet un plan de symétrie; les deux ions bromonium *a* et *b* sont alors obtenus en quantités identiques (équiprobabilité d'attaque de part et d'autre du plan de la double liaison).

Remarque L'ion bromonium possède une structure pontée. L'atome de brome est en effet suffisamment volumineux pour qu'un recouvrement orbitalaire favorable intervienne avec l'orbitale $2p$ vacante de l'atome de carbone porteur de la charge positive, donnant ainsi une espèce pontée plus stable (Figure 3.15).



FIG. 3.15 – L'ion bromonium est plus stable que le carbocation correspondant.

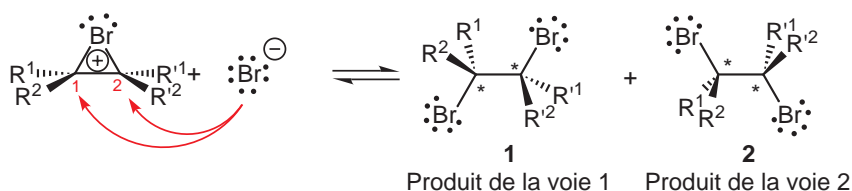


FIG. 3.16 – Seconde étape du mécanisme : Réaction de l'ion bromure sur l'ion intermédiaire bromonium. L'attaque de l'ion bromure peut s'effectuer sur les deux sites 1 et 2. Les proportions relatives p_1 et p_2 des deux produits formés 1 et 2 dépendent de facteurs énergétiques tels que l'encombrement stérique,... (On retrouve ici la situation rencontrée lors de l'ouverture des époxydes en milieu basique; voir annexe A). Les quatre combinaisons 1a, 2a, 1b, et 2b résultant de l'attaque de l'ion bromure sur les sites 1 et 2 des deux ions pontés *a* et *b* ne débouchent cependant que sur la formation des deux seuls produits 1 (obtenu par les voies 1a et 2b) et 2 (obtenu par les voies 1b et 2a) en quantités identiques (Figure 3.17).

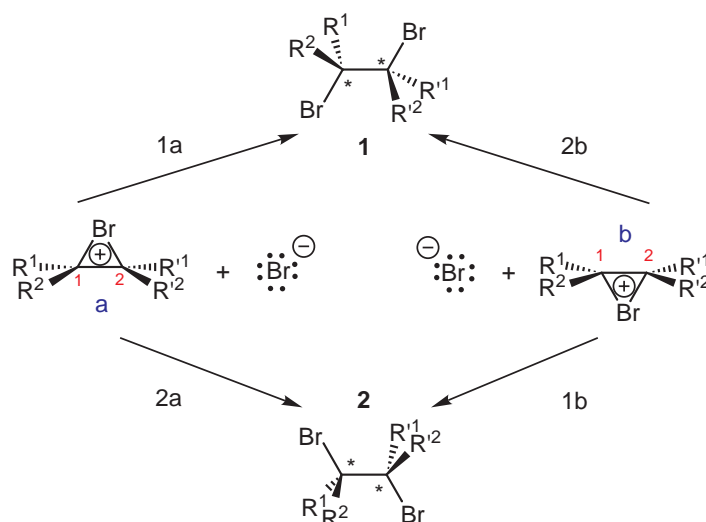


FIG. 3.17 – Nature des produits résultant des diverses attaques sur les ions bromonium pouvant se former intermédiairement. Lorsqu'aucun des radicaux R^1 , R^2 , R'^1 et R'^2 ne contient de centre asymétrique (la molécule d'alcène initiale admet un plan de symétrie), les proportions relatives p_1 et p_2 ne dépendent pas de la nature a ou b de l'intermédiaire ponté ($p_{1a} = p_{1b} = p_1$ et $p_{2a} = p_{2b} = p_2$). De sorte que comme les quantités de a et de b sont égales en de telles circonstances, on obtient des quantités identiques de chacun des deux énantiomères formés (proportions relatives de 1 et de 2 : $p_{1a} + p_{2b} = p_1 + p_2$ et $p_{1b} + p_{2a} = p_1 + p_2$).

Remarque Lors de la seconde étape, la présence d'autres espèces nucléophiles peut amener à la formation d'autres adduits que le produit d'addition du dihalogène sur la double liaison. C'est en particulier le cas lorsque le dérivé éthylénique contient un site nucléophile (Figures 3.18 et 3.19).

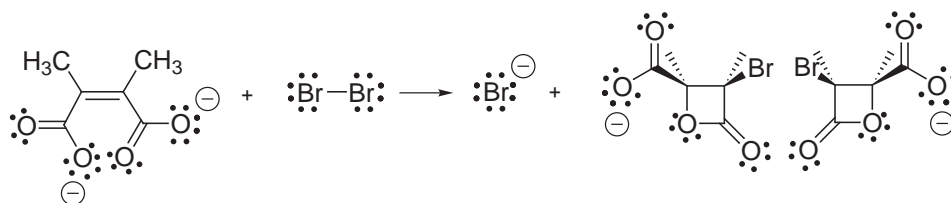


FIG. 3.18 – Exemple d'addition intramoléculaire sur un dérivé éthylénique. Deux centres asymétriques sont créés au cours de la réaction. Du fait de la stéréosélectivité anti de l'addition, il se forme deux énantiomères en proportions identiques.

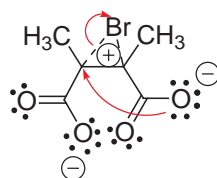


FIG. 3.19 – L'attaque nucléophile du carboxylate, intramoléculaire, s'effectue plus rapidement que l'attaque intermoléculaire par l'ion bromure lors de la seconde étape du mécanisme.

3.4.2 Addition des acides halogénés HX

Les différents acides halohydriques HX ($X = Cl, Br, I$) s'additionnent sur les alcènes pour donner des dérivés monohalogénés.

Il s'agit désormais de l'addition d'un composé dissymétrique sur la double liaison; il se pose dès lors un problème de régiosélectivité lié à la position d'introduction de l'atome d'hydrogène sur deux sites *a priori* non équivalents; deux isomères de position peuvent être obtenus. Comme dans le cas de l'addition des dihalogènes,

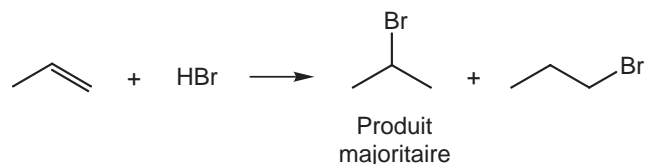


FIG. 3.20 – Addition de l'acide bromhydrique sur le propène.

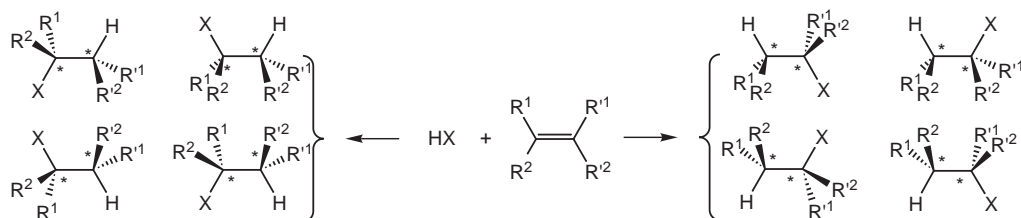


FIG. 3.21 – Bilan de l'addition d'un acide halohydrique sur un alcène.

l'addition d'acide halohydrique peut provoquer l'apparition de deux centres asymétriques ; la stéréosélectivité de l'addition doit donc être examinée elle-aussi. Chaque isomère de position pouvant donner quatre stéréoisomères, on peut obtenir quatre mélanges racémiques dans des proportions relatives dépendant de la structure du dérivé éthylénique initial.

L'expérience montre que l'atome d'halogène se retrouve généralement sur l'atome de carbone le plus substitué par des radicaux hydrogénocarbonés (règle de Markownikov). De façon plus générale, l'atome d'halogène se fixe sur l'atome de carbone donnant lieu à la formation du carbocation le plus stable. La réaction d'addition des acides halohydriques sur les doubles liaisons $C = C$ présente une préférence quant aux positions d'introduction du réactif ; cette réaction est régiosélective.

L'expérience montre aussi qu'il n'existe pas de préférence stéréochimique lors de l'addition. Les deux atomes d'hydrogène et d'halogène peuvent rentrer soit pas la même face, soit par les deux faces opposées du plan de la double liaison.

Le mécanisme s'effectue en deux étapes.

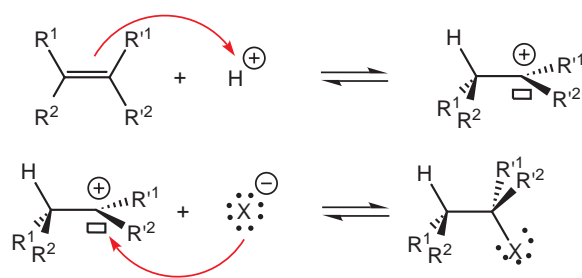


FIG. 3.22 – Première étape : L'alcène réagit avec le proton pour former un carbocation. Cette étape explique la régiosélectivité observée ainsi que l'absence de stéréosélectivité (carbocation plan) ; seconde étape : l'anion halogénure nucléophile attaque le carbocation formé lors de la première étape.

Remarque Contrairement à l'addition des dihalogènes sur la double liaison, il ne se forme pas d'ion ponté dans le cas général à l'issue de l'addition du proton sur la double liaison. L'atome d'hydrogène est trop petit pour donner lieu à un recouvrement satisfaisant avec l'orbitale $2p$ vacante de l'atome de carbone porteur de la charge positive ; l'ion ponté possède donc une énergie trop grande pour être atteint (Figure 3.23).

3.4.3 Addition de l'eau en milieu acide

Tout comme avec les acides halohydriques, la régiosélectivité obéit à la règle de Markownikov.

Le mécanisme est essentiellement identique à celui mis en œuvre lors de l'addition des acides halohydriques ce qui explique la similarité des deux additions ; les mêmes éléments de discussion s'appliquent ici. La seule



FIG. 3.23 – Le carbocation est plus stable que l'ion ponté correspondant.

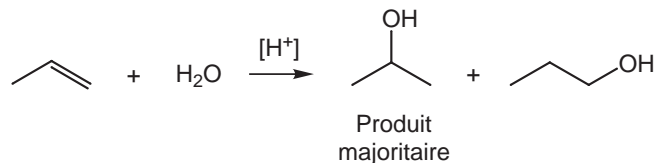


FIG. 3.24 – Addition de l'eau sur le propène.

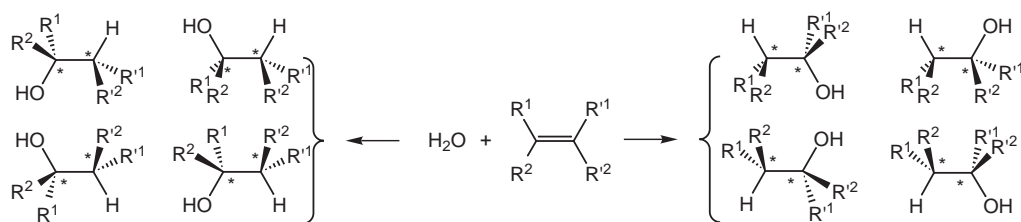


FIG. 3.25 – Au bilan, l'addition d'eau sur les alcènes donne accès à des alcools.

différence provient de la catalyse acide rendue nécessaire par la faible acidité intrinsèque de l'eau (Figure 3.26).

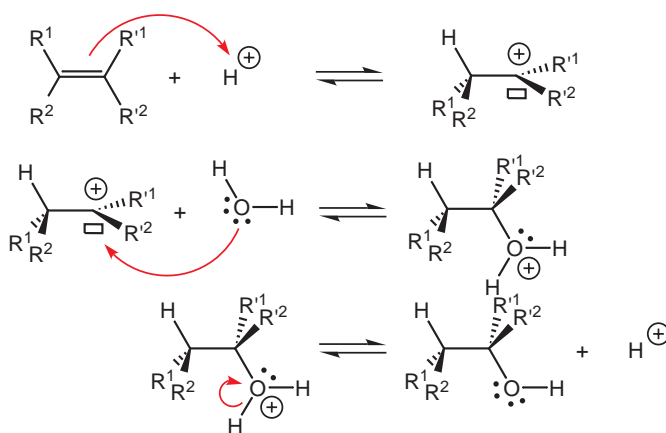


FIG. 3.26 – Mécanisme de l'addition d'un acide halohydrique sur un alcène. Première étape : l'alcène réagit avec le proton catalyseur ajouté au milieu (addition d'acide sulfurique par exemple) pour former un carbocation ; Deuxième étape : l'eau, nucléophile, attaque le carbocation formé lors de la première étape ; Troisième étape : L'adduit obtenu régénère le proton catalyseur par déprotonation.

L'action catalytique du proton se manifeste à la fois :

- parce que le proton n'est pas consommé lors de la transformation du système,
- parce que le proton accélère la vitesse de production d'alcool.

3.4.4 Hydrogénation catalytique des alcènes

Dans les exemples précédents, le nuage électronique de la double liaison interagit avec un ion ou une espèce moléculaire électrophile. Il existe des situations où ce nuage interagit avec un objet macroscopique tel que la surface d'un métal par exemple. Dans les cas favorables (structure et propriétés électroniques du métal), cette interaction s'accompagne d'une altération du comportement favorisant la réalisation de certaines réactions. On

s'intéresse ici à l'hydrogénation catalytique des alcènes.

Dans les conditions opératoires, les réactions d'addition de dihydrogène sur les alcènes sont thermodynamiquement favorisées. La réalisation des transformations correspondantes nécessite cependant l'emploi d'un catalyseur, le plus souvent métallique (exemples : nickel, platine ou palladium). Ces catalyseurs sont préparés de façon à ce qu'ils possèdent une grande surface par unité de masse. Par exemple, le nickel de Raney est préparé par attaque basique d'un alliage de nickel et d'aluminium. Dans ces conditions, l'aluminium est transformé en aluminates, solubles, et le nickel, inerte, demeure sous forme divisée.

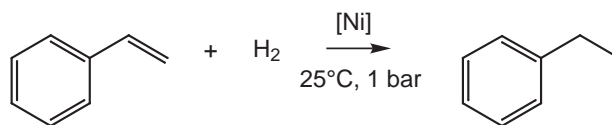


FIG. 3.27 – Hydrogénation catalytique du styrène.

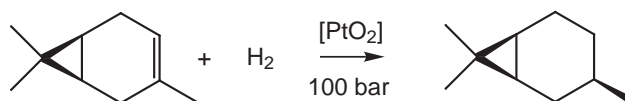


FIG. 3.28 – Induction asymétrique lors de l'hydrogénation catalytique d'une espèce chirale.

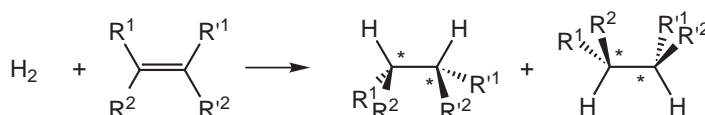


FIG. 3.29 – Bilan de la réaction d'addition de dihydrogène sur un alcène. Un atome d'hydrogène s'additionne sur chacun des deux atomes de carbone porteurs de la double liaison ; il n'y a donc pas de problème de régiosélectivité. En revanche, l'addition de dihydrogène peut provoquer l'apparition de deux centres asymétriques ; la stéréosélectivité de l'addition doit être examinée. L'expérience montre que l'addition de dihydrogène est stéréosélective. Elle s'effectue en syn, c'est-à-dire que les deux atomes d'hydrogène rentrent par la même face de la double liaison ; il s'agit d'une cis-addition. Les deux produits de réaction sont énantiomères. Lorsqu'aucun des radicaux R_1 , R_2 , R'_1 et R'_2 ne contient de centre asymétrique, l'expérience montre que ces produits sont obtenus en quantités identiques ; le mélange obtenu est racémique. Dans le cas contraire, il est possible de réaliser des inductions asymétriques ; c'est le cas du second exemple proposé à la figure 3.28.

La vitesse d'addition du dihydrogène sur les alcènes diminue lorsque le degré de substitution de la double liaison augmente. Cette réaction est très sensible à l'encombrement stérique.

Du point de vue mécanistique, la chimisorption des réactifs sur la surface métallique joue un rôle fondamental car elle amoindrit les liaisons chimiques et déforme les molécules, les rendant ainsi plus réactives (Figures 3.30 et 3.31). Elle est suivie des réactions d'addition (Figure 3.32).

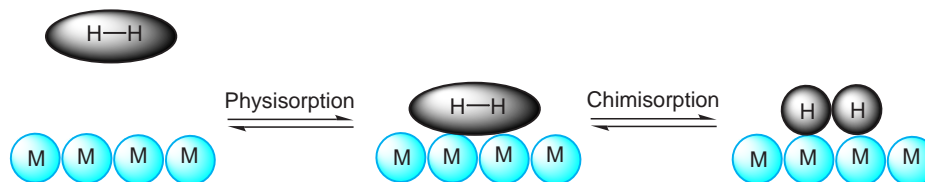


FIG. 3.30 – Physis- et chimisorption des réactifs sur la surface métallique : l'hydrogène.

3.5 Réactions d'oxydation des alcènes

Le nuage électronique π des alcènes est sensible à l'action de nombreux agents oxydants. Les mécanismes de ces réactions sont mal connus et ne seront pas abordés. Comme dans le paragraphe précédent, ils semblent faire intervenir le caractère nucléophile des alcènes comme le suggère la réactivité plus grande des alcènes les plus substitués.

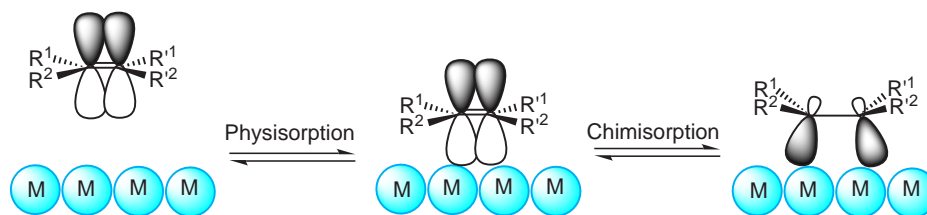


FIG. 3.31 – Physi- et chimisorption des réactifs sur la surface métallique : l'alcène.

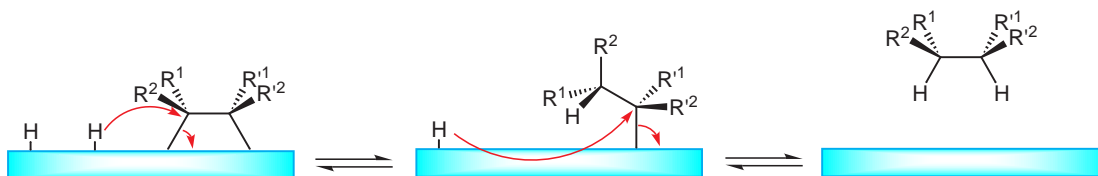


FIG. 3.32 – Réactions d'addition. Le détail du mécanisme de réorganisation des liaisons sur la surface métallique demeure mal connu. La restriction des phénomènes à deux dimensions semble à l'origine de la stéréosélectivité syn observée lors de l'addition des deux atomes d'hydrogène.

3.5.1 Réaction d'époxydation des alcènes

Les époxydes sont des éther-oxydes cycliques dont la forte réactivité liée à la tension du cycle à trois centres en fait d'importants intermédiaires de synthèse (voir annexe A). Les réactifs classiquement utilisés pour réaliser l'époxydation des alcènes sont des peracides carboxyliques notés par la suite RCO_3H (Figure 3.33).

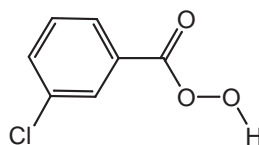


FIG. 3.33 – Un exemple de peracide carboxylique : l'acide métachloroperbenzoïque.

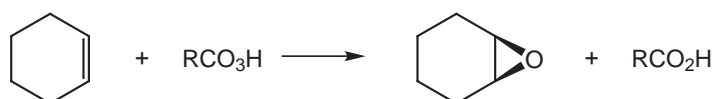


FIG. 3.34 – Oxydation du cyclohexène par un peracide carboxylique.



FIG. 3.35 – Bilan de la réaction d'oxydation d'un alcène par un peracide carboxylique.

Il s'agit d'une réaction d'oxydo-réduction (Figure 3.36).

L'expérience montre que la stéréochimie de la double liaison est conservée lors de l'oxydation ; la réaction d'époxydation est une réaction stéréosélective (Figure 3.37).

On observe aussi qu'en défaut d'agent oxydant, l'époxydation s'effectue préférentiellement sur la double liaison la plus substituée (Figure 3.38).

3.5.2 Réaction d'oxydation par le permanganate de potassium ou le tétraoxyde d'osmium

Il s'agit d'une méthode de synthèse de diols-1,2 (Figure 3.39). Les réactifs classiquement utilisés pour réaliser

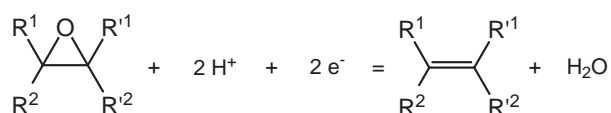
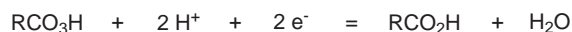


FIG. 3.36 – Couples oxydo-réducteurs mis en jeu lors de l'oxydation d'un alcène par un peracide carboxylique.

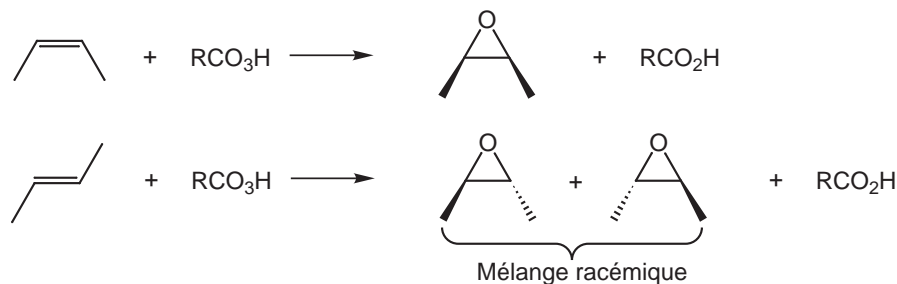


FIG. 3.37 – Addition d'un peracide carboxylique sur les (Z) et (E)-2-butènes.

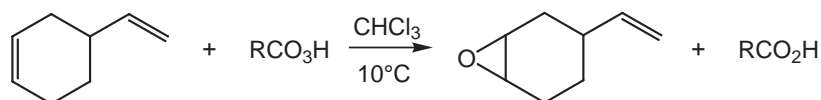


FIG. 3.38 – La double liaison disubstituée réagit plus rapidement que la liaison monosubstituée; en présence d'un équivalent de peracide carboxylique, c'est elle qui mène à la formation de l'époxide.

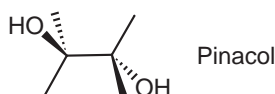


FIG. 3.39 – Exemple de diol-1,2 : le pinacol.

cette réaction sont des oxydants minéraux tels que le permanganate de potassium ou le tétraoxyde d'osmium.

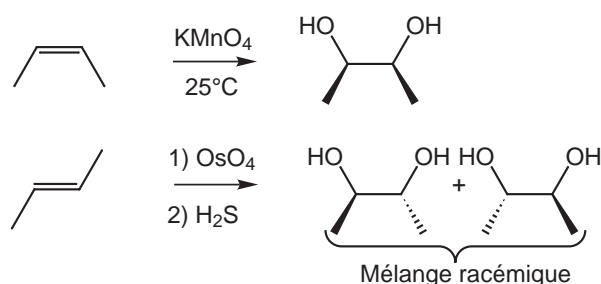


FIG. 3.40 – Oxydation des (Z) et (E)-2-butènes par le permanganate de potassium ou le tétraoxyde d'osmium.

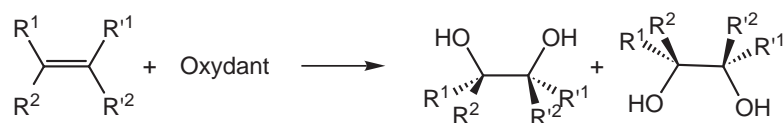


FIG. 3.41 – Bilan de la réaction d'oxydation d'un alcène par le permanganate de potassium ou le tétraoxyde d'osmium. Le bilan est complexe quant à l'agent oxydant que l'on ne fait pas apparaître ici.

La réaction est stéréosélective; l'addition est de type syn, les deux groupes hydroxyle rentrant par la même

face de l'alcène (Figure 3.42).

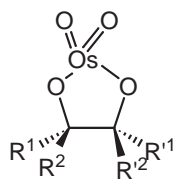


FIG. 3.42 – Nature des esters cycliques invoqués pour rendre compte de la stéréosélectivité de l'oxydation de bilan représenté sur la Figure 3.41.

En absence de centre asymétrique préexistant, les attaques sur les deux faces de la molécule sont équiprobables et on obtient un mélange racémique.

3.5.3 Réaction d'ozonolyse des alcènes

Il s'agit d'une méthode de coupure de la double liaison qui a été employée pour localiser les doubles liaisons dans les squelettes moléculaires. D'un point de vue synthétique, elle est surtout utilisée pour réaliser la synthèse de dérivés carbonylés. Le même type de conversion peut être réalisé en utilisant le permanganate de potassium concentré et chaud comme oxydant.

L'ozone O_3 est produit à partir de dioxygène par action d'un arc électrique ou de lumière ultraviolette. L'ozone est un oxydant puissant.

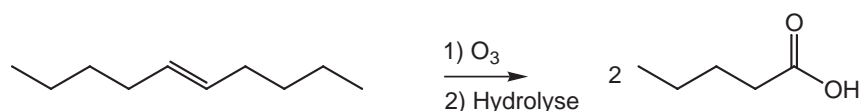


FIG. 3.43 – Ozonolyse du (E)-5-décène.

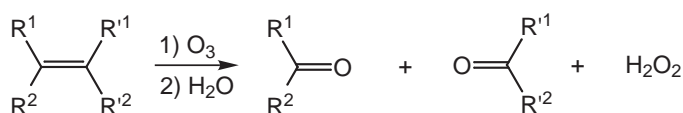


FIG. 3.44 – Bilan de la coupure de la double liaison d'un alcène par l'ozone après hydrolyse.

On obtient ainsi des dérivés carbonylés, aldéhydes ou cétones selon la nature des groupes substituant la double liaison. En absence de réducteur (métal réducteur tel que le zinc, ou thioéther tel que Me_2S), le peroxyde d'hydrogène formé oxyde les aldéhydes qui subissent une oxydation supplémentaire les transformant en acides carboxyliques. En revanche, les cétones ne s'oxydent pas davantage (Figure 3.45).

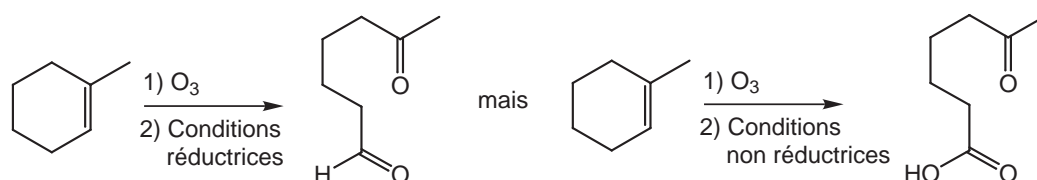


FIG. 3.45 – Illustration de l'importance des conditions d'hydrolyse quant à la nature du produit résultant de l'ozonolyse d'un alcène.

Chapitre 4

Un second exemple de famille d'hydrocarbures insaturés : les alcynes

4.1 Définition

Les alcynes sont les hydrocarbures à chaîne ouverte de formule générique C_nH_{2n-2} (n entier naturel supérieur ou égal à 2) contenant une triple liaison $C \equiv C$. Par extension, on appelle dérivé acétylénique toute espèce chimique contenant au moins une triple liaison $C \equiv C$. On appelle alcynes vrais ceux dont au moins l'un des atomes de carbone de la triple liaison porte un atome d'hydrogène.

Les dérivés acétyléniques sont peu représentés dans la nature.

4.2 Caractéristiques physiques

Les deux liaisons π de la triple liaison $C \equiv C$ résultent du recouvrement latéral deux à deux entre les orbitales $2p_x$ et $2p_y$ des deux atomes de carbone impliqués dans la triple liaison (Figure 4.1). Les environnements géométriques des deux atomes de carbone impliqués dans la triple liaison sont ainsi linéaires.

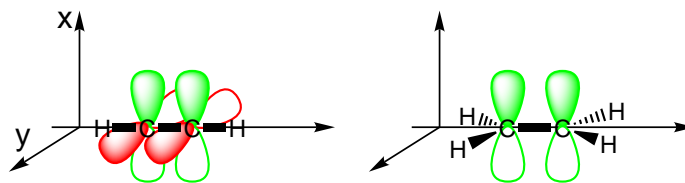


FIG. 4.1 – La liaison multiple dans les alcynes (exemple : l'acétylène) et dans les alcènes (exemple : l'éthylène).

L'existence de deux liaisons π détermine un recouvrement latéral plus important que dans les alcènes correspondants :

- La longueur d'une triple liaison $C \equiv C$ est plus courte que la double liaison $C = C$ (120 pm au lieu de 135 pm),
- Quoique demeurant moins stable qu'une liaison simple, une liaison π est plus stable dans un alcyne que dans un alcène.

Les températures de changement d'état des alcynes sont voisines de celles des alcènes correspondants. Cependant, la triple liaison $C \equiv C$ est moins polarisable que la double liaison $C = C$; le volume sur lequel les électrons de la liaison multiple sont délocalisés est en effet plus petit dans le cas des alcynes du fait de la longueur de liaison plus faible ainsi que de la plus grande stabilité des liaisons π . Les interactions de van der Waals entre molécules d'alcynes sont donc plus faibles qu'entre molécules d'alcènes.

4.3 Présentation générale de la réactivité des alcynes

La réactivité des alcynes possède de nombreux traits communs avec celle des alcènes. L'énergie plus faible des liaisons π vis-à-vis des liaisons σ leur confère une aptitude aux additions électrophiles. Cependant les alcynes

s'avèrent moins réactifs que les alcènes en raison de la plus grande stabilité de la liaison π dans les premiers (Figure 4.2).

Dans le cas des alcynes vrais, l'électronégativité d'un atome de carbone en environnement linéaire est suffisante pour leur conférer un caractère acide (polarisation de la liaison $C-H$) (Figure 4.2). Les bases conjuguées des alcynes vrais $R-C\equiv C^-$ se comportent comme des nucléophiles. Tout comme des dérivés organométalliques, elles réagissent avec des dérivés halogénés pour donner des alcynes disubstitués, et avec des dérivés carbonylés pour donner des alcools.

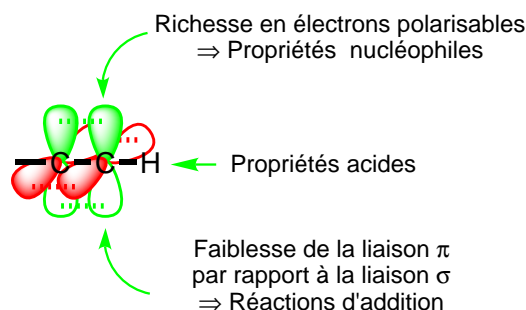


FIG. 4.2 – Présentation générale de la réactivité des alcynes.

4.4 Manifestations de la nucléophilie des alcynes

Il s'agit de réactions d'addition dans lesquelles un alcyne réagit tout d'abord comme nucléophile avec une espèce chimique électrophile. On retrouve les mêmes réactifs qu'avec les alcènes.

4.4.1 Addition des dihalogènes X_2

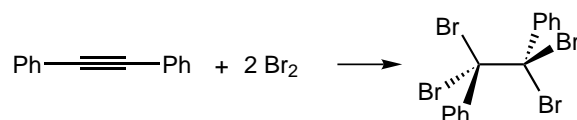


FIG. 4.3 – Exemple d'addition de dibrome sur un alcyne.

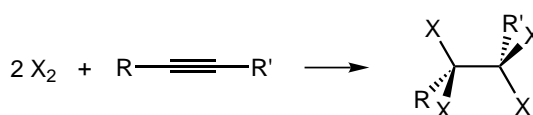


FIG. 4.4 – Bilan de la réaction d'addition d'un dihalogène X_2 sur un alcyne. Deux atomes d'halogène s'additionnent sur chacun des deux atomes de carbone porteurs de la double liaison.

L'addition des deux molécules de dibrome s'effectue en quatre étapes. L'addition de la première molécule de dibrome s'effectue en deux étapes de façon similaire à celle des alcènes ; les réactions sont cependant plus lentes (Figures 4.5 et 4.6).

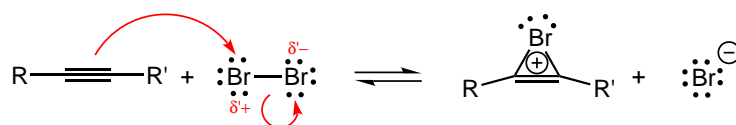


FIG. 4.5 – Première étape du mécanisme : Formation de l'ion intermédiaire bromonium. Lors de cette étape, les électrons de la triple liaison induisent la polarisation de la liaison simple du dihalogène, déterminant ainsi l'attaque nucléophile de l'alcyne sur le site électrophile instantanément formé.

Les deux étapes suivantes sont identiques à celles observées lors de l'addition du dibrome sur les alcènes.

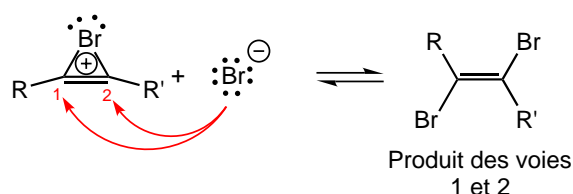


FIG. 4.6 – Seconde étape du mécanisme : Réaction de l'ion bromure sur l'ion intermédiaire bromonium. L'attaque de l'ion bromure peut s'effectuer sur les deux sites 1 et 2. Les proportions relatives p_1 et p_2 des deux produits formés 1 et 2 dépendent de facteurs énergétiques tels que l'encombrement stérique, ... Ces deux attaques en anti ne débouchent cependant que sur la formation que d'un seul produit.

4.4.2 Addition de l'eau

Tout comme dans le cas des alcènes, l'addition d'eau sur la triple liaison doit être catalysée. On peut utiliser des ions mercuriques Hg^{2+} par exemple (Figures 4.7 et 4.8).

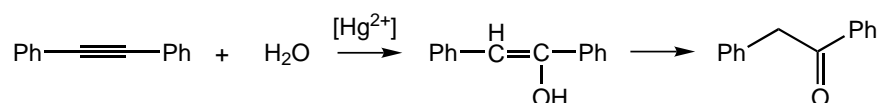


FIG. 4.7 – Exemple d'addition de l'eau sur un alcyne.

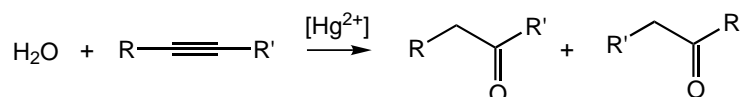


FIG. 4.8 – Au bilan, l'addition d'eau sur les alcynes donne accès à des dérivés carbonylés.

Le mécanisme implique dans un premier temps la formation d'un complexe alcyne- Hg^{2+} (Figure 4.9).

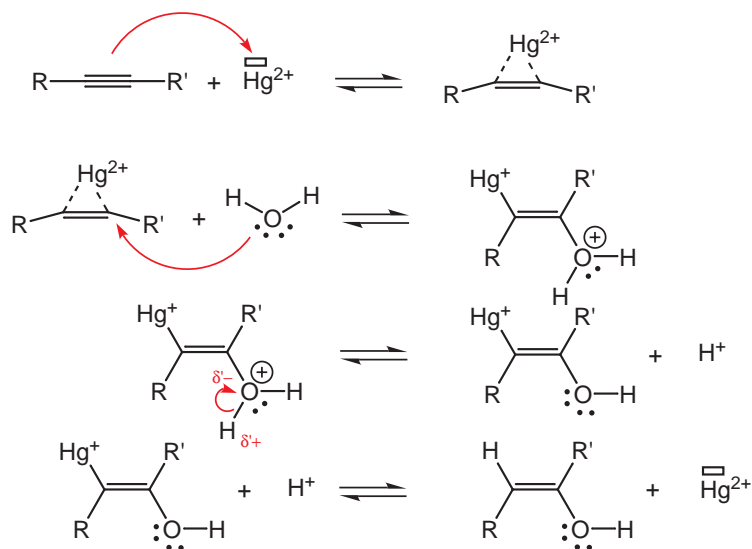


FIG. 4.9 – Mécanisme de l'addition d'eau sur les alcynes catalysée par l'ion mercurique Hg^{2+} . L'énol obtenu au cours de la dernière étape se transforme en dérivé carbonylé selon un mécanisme qui sera étudié au paragraphe 6.5.1.

4.4.3 Autres additions sur la triple liaison

Hydrogénation catalytique des alcynes

Dans les conditions opératoires classiquement utilisées, les réactions d'addition de dihydrogène sur les alcynes sont thermodynamiquement favorisées. La réalisation des transformations correspondantes nécessite cependant l'emploi d'un catalyseur, le plus souvent métallique (exemples : nickel, platine ou palladium).

Contrairement aux autres réactifs s'additionnant sur la triple liaison, le dihydrogène est plus réactif vis-à-vis des triples liaisons que vis-à-vis des doubles liaisons. Il est donc possible d'obtenir sélectivement des alcènes par hydrogénation sélective d'alcynes dans certains cas. L'expérience montre alors que l'addition du dihydrogène est stéréosélective. Elle s'effectue en syn, c'est-à-dire que les deux atomes d'hydrogène rentrent par la même face de la triple liaison ; il s'agit d'une cis-addition.

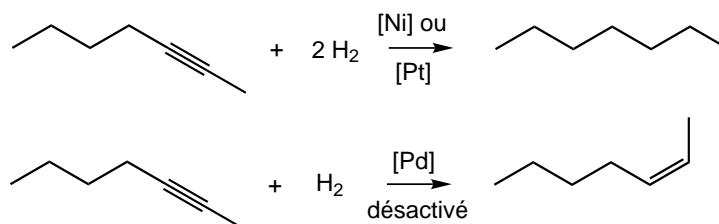


FIG. 4.10 – Hydrogénations catalytiques d'alcyne. L'utilisation d'un catalyseur désactivé permet d'obtenir l'alcène intermédiaire.

Le mécanisme d'hydrogénation des alcynes est similaire à celui mis en œuvre lors de l'hydrogénation des alcènes.

Réduction des alcynes par les métaux dissous

Il est possible d'obtenir des solutions d'électrons solvatés lorsqu'on dissout des alcalins comme le sodium dans l'ammoniac liquide à basse température. Ces électrons peuvent agir comme réducteurs sur les alcynes disubstitués. On obtient ainsi des alcènes de stéréochimie trans (Figure 4.11).

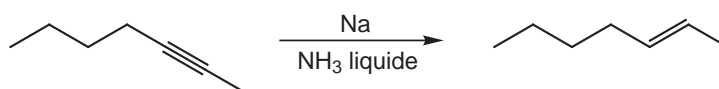


FIG. 4.11 – Réduction d'un alcyne disubstitué par le sodium dans l'ammoniac liquide.

Pour rendre compte de la stéréosélectivité de la réduction, on envisage le plus souvent la formation d'un intermédiaire dianionique dans lequel les charges négatives sont les plus éloignées (Figure 4.12).

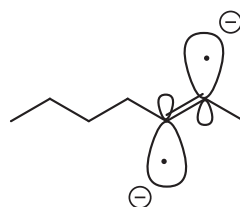


FIG. 4.12 – Intermédiaire dianionique postulé pour rendre compte de la stéréochimie trans lors de la réduction des alcynes par les métaux dissous.

Chapitre 5

Le benzène et ses dérivés

5.1 Le caractère aromatique

Les “aromatiques” tirent leur nom de leur odeur caractéristique (Figure 5.1).¹



FIG. 5.1 – Un exemple d'hydrocarbure aromatique : le benzène.

Les “aromatiques” présentent une réactivité originale pour des molécules qui contiennent des doubles liaisons $C = C$:

- Les réactions d'addition sont plus rares et plus difficiles qu'avec les alcènes. Br_2 , H_2O et HCl ne donnent pas de réaction d'addition sur le benzène. H_2 réagit mais difficilement (Figure 5.2),

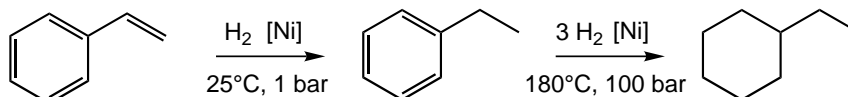


FIG. 5.2 – L'hydrogénation des aromatiques impose des conditions expérimentales plus exigeantes que celle des alcènes.

- Les réactions de substitution sont en revanche faciles et variées (alors qu'elles sont inexistantes dans le cas des alcènes) (Figure 5.3),

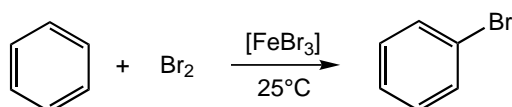


FIG. 5.3 – Le dibrome donne avec le benzène une réaction de substitution, et non une réaction d'addition.

- Les aromatiques sont des molécules thermiquement très stables,
- Les réactions d'oxydo-réduction sont rares et difficiles (Figure 5.4).

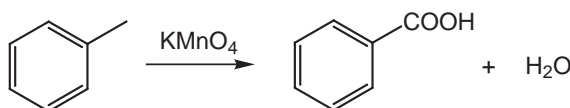


FIG. 5.4 – L'oxydation du toluène par le permanganate de potassium provoque l'oxydation de la chaîne alkyle latérale ($CH_3 \rightarrow COOH$) mais n'affecte pas le cycle aromatique.

¹De nombreux aromatiques présentent une toxicité aiguë. Il est donc déconseillé d'en respirer les vapeurs.

Les molécules aromatiques ont en commun une structure *cyclique plane* et *conjuguée*. Chaque atome du cycle (carbone ou hétéroatome) contribue par une orbitale *p* à un système délocalisé de type π contenant $4n+2$ électrons (Figure 5.5).

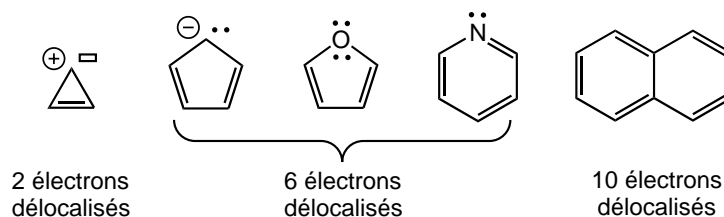


FIG. 5.5 – Exemples de molécules aromatiques. Il faut remarquer que $4n+2$ n'est pas nécessairement égal au nombre d'atomes contenus dans le cycle.

Les dérivés aromatiques sont abondamment représentés dans la nature (Figure 5.6).

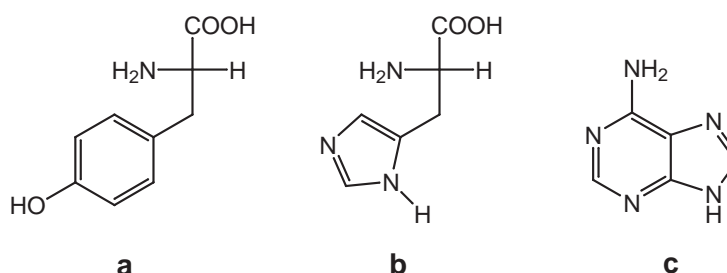


FIG. 5.6 – Exemples de molécules naturelles présentant un motif aromatique. **a** : tyrosine ; **b** : histidine ; **c** : adénine.

Dans la suite, on s'intéresse aux molécules aromatiques dont le cycle aromatique, unique, ne contient que des atomes de carbone et d'hydrogène. Le benzène et ses dérivés monosubstitués sont utilisés comme illustration.

5.2 Caractéristiques physiques

Le benzène est un liquide volatil. Comme de nombreux aromatiques, le benzène est un excellent solvant apolaire aprotique.

Le benzène est un hexagone régulier : les six liaisons carbone-carbone sont toutes de longueur égale à 140 pm, intermédiaire entre la longueur des liaisons simples (155 ppm) et doubles (135 pm).

Le benzène est une molécule stabilisée par aromaticité. Cette stabilisation est évaluée par l'énergie de résonance qui compare l'enthalpie standard du benzène avec celle d'une référence hypothétique de même structure mais dans laquelle les six électrons π appartiendraient à trois doubles liaisons localisées. Il est possible d'évaluer cette énergie de résonance en effectuant des expériences de calorimétrie destinées à déterminer, par exemple, les enthalpies standard d'hydrogénation du cyclohexène et du benzène (Figure 5.7).

L'aromaticité implique plus que la seule délocalisation des électrons. Ainsi l'énergie de résonance du cyclohexadiène contenant deux liaisons π conjuguées n'est seulement que $-7,5 \text{ kJmol}^{-1}$. Le surcroît de stabilité observé dans les molécules aromatiques implique à la fois la conjugaison, le caractère cyclique et plan, et le nombre d'électrons délocalisés (voir paragraphe 3.2.1 de la partie I).

5.3 Présentation générale de la réactivité du benzène et de ses dérivés

Tout comme les dérivés éthyléniques, les aromatiques possèdent un caractère nucléophile grâce aux électrons appartenant au système électronique π ; ils réagiront vis-à-vis des électrophiles (Figure 5.8).

La stabilisation électronique liée à l'aromaticité excède le déficit énergétique d'une liaison π vis-à-vis d'une liaison σ qui était responsable de l'observation des réactions d'addition pour les dérivés éthyléniques. L'étape d'addition est ainsi suivie d'une élimination dans le cas des molécules aromatiques (Figure 5.8).

Au bilan, la réactivité des molécules aromatiques est dominée par les réactions de "substitution" (addition-élimination) électrophile.

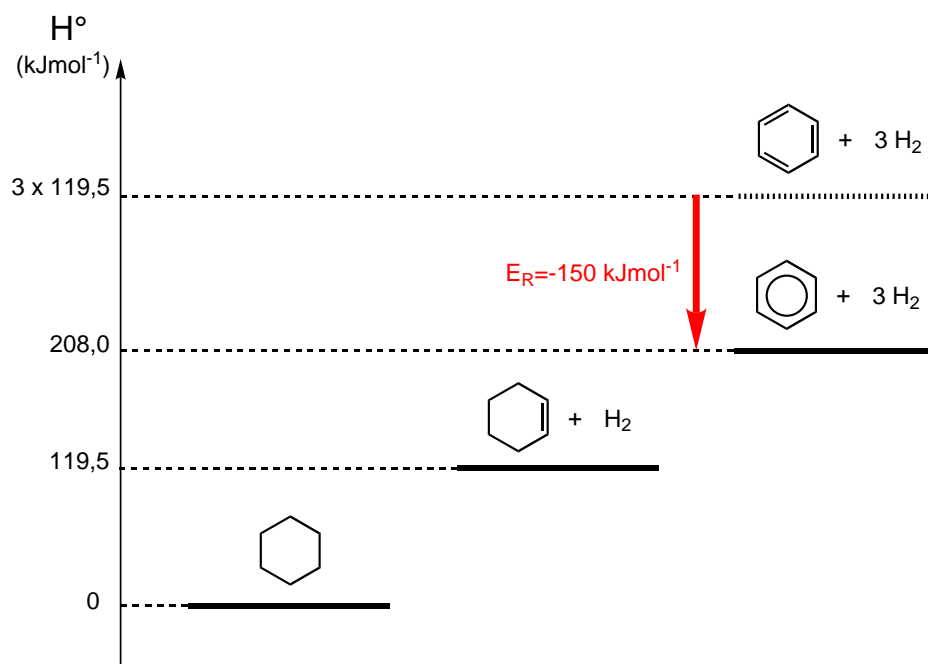


FIG. 5.7 – L'enthalpie d'hydrogénation du cyclohexène à 298 K et 1 bar est égale à $-119,5 \text{ kJmol}^{-1}$; un bon ordre de grandeur de l'enthalpie d'hydrogénation de la référence hypothétique du benzène contenant trois doubles liaisons localisées dans un cycle contenant six atomes de carbone est ainsi $3 \times -119,5 = -358,5 \text{ kJmol}^{-1}$. L'enthalpie d'hydrogénation du benzène à 298 K et 1 bar est quant à elle égale à $-208,0 \text{ kJmol}^{-1}$. L'énergie de résonance qui mesure ici la stabilisation associée à l'aromaticité vaut ainsi : $-358,5 + 208,0 = -150,5 \text{ kJmol}^{-1}$.

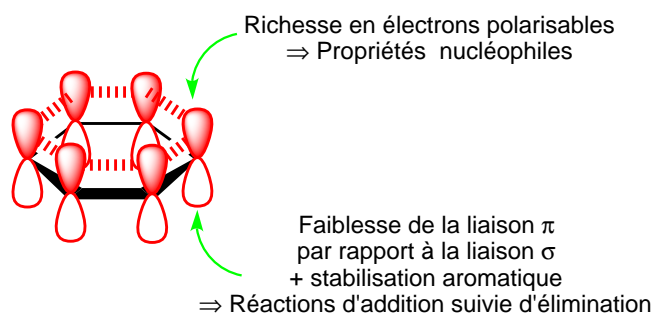


FIG. 5.8 – Présentation générale de la réactivité du benzène et de ses dérivés.

5.4 Manifestations de la nucléophilie du benzène

Il s'agit de séquences addition-élimination dans lesquelles un aromatique réagit comme nucléophile avec une espèce chimique électrophile (Figures 5.9 et 5.10).



FIG. 5.9 – Bilan des réactions d'addition-élimination sur le benzène et sur ses dérivés.

5.4.1 Halogénations

Tout comme le mécanisme générique (Figure 5.10), le mécanisme impliqué ici comprend quatre étapes (Figure 5.13).

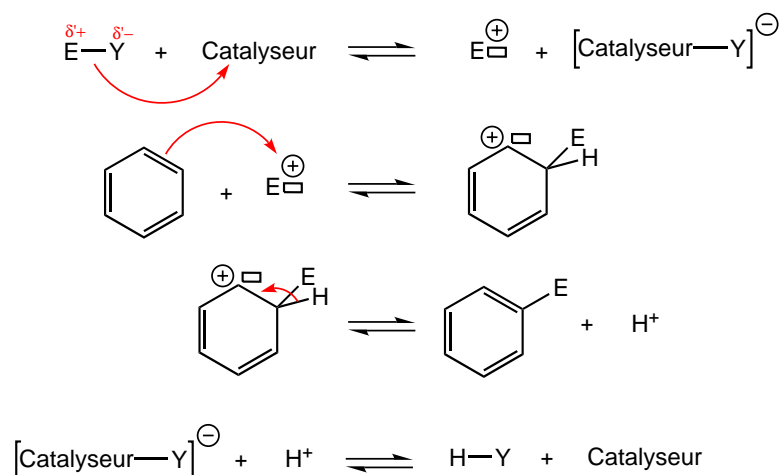


FIG. 5.10 – Mécanisme général des réactions d'addition-élimination sur le benzène et sur ses dérivés. La première étape fait intervenir un catalyseur qui assure l'activation de l'agent électrophile E^+ . Au cours de la deuxième étape, le noyau aromatique nucléophile attaque E^+ ; il se forme un carbocation intermédiaire (carbocation intermédiaire de Wheland). Cette deuxième étape est le plus souvent cinétiquement déterminante. Plusieurs structures électroniques limites peuvent être écrites pour cet intermédiaire (*vide infra*). Un proton porté par le noyau aromatique est éliminé au cours de la troisième étape. C'est la stabilisation aromatique qui gouverne cette étape. Contrairement aux dérivés éthyléniques, on n'assiste pas ici à l'attaque du carbocation intermédiaire par le nucléophile Y^- formé lors de la première étape. Dans la quatrième et dernière étape, le proton libéré au cours de la troisième étape permet de régénérer le catalyseur.

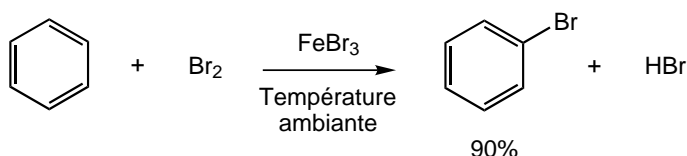


FIG. 5.11 – Addition de dibrome sur le benzène catalysée par le bromure ferrique.

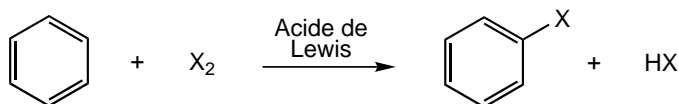


FIG. 5.12 – Bilan de la réaction d'addition-élimination d'un dihalogène X_2 sur le benzène. Un acide de Lewis ($AlCl_3$ ou $FeCl_3$ pour Cl_2 , $FeBr_3$ pour Br_2 , ...) est utilisé comme catalyseur pour effectuer l'activation électrophile du dihalogène. La réactivité des dihalogènes décroît selon : $Cl_2 > Br_2 > I_2$.

5.4.2 Nitrations

Le mécanisme comprend quatre étapes (Figures 5.15 et 5.16).

5.4.3 Sulfonations

Le mécanisme de substitution électrophile est éventuellement précédé de la formation du trioxyde de soufre à partir de l'acide sulfurique (Figures 5.17, 5.18 et 5.19).

5.4.4 Alkylations de Friedel-Crafts

Le mécanisme de substitution électrophile fait intervenir un carbocation comme agent électrophile (Figure 5.22).

Les produits obtenus correspondent à l'attente dans le cas où le carbocation intermédiairement formé est secondaire ou tertiaire. En revanche, dans le cas où le carbocation intermédiairement formé serait primaire, on observe souvent un réarrangement de carbocation (Figure 5.23).

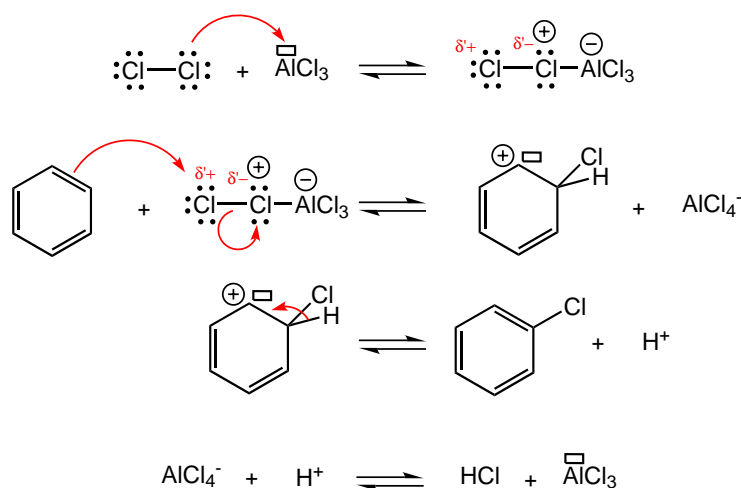


FIG. 5.13 – Mécanisme de la substitution électrophile du dichlore sur le benzène catalysée par le trichlorure d'aluminium.

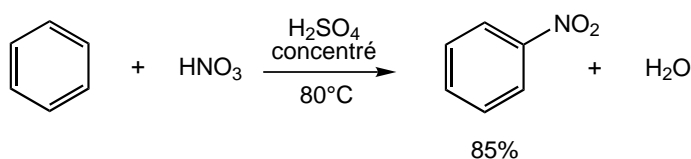
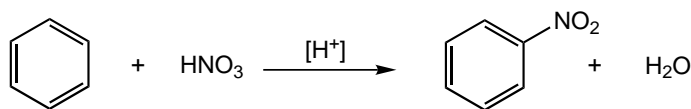

 FIG. 5.14 – Addition de l'acide nitrique sur le benzène. Le nitrobenzène formé fournit par réduction l'aniline PhNH_2 qui est un intermédiaire de synthèse important en chimie organique et industrielle.


FIG. 5.15 – Bilan de la substitution électrophile d'acide nitrique sur le benzène. Un acide est utilisé comme catalyseur pour effectuer l'activation électrophile de l'ion nitrate. Cette réaction est très exothermique. En absence de contrôle de la température, on peut observer la formation de dérivés polynitrés, potentiellement explosifs.

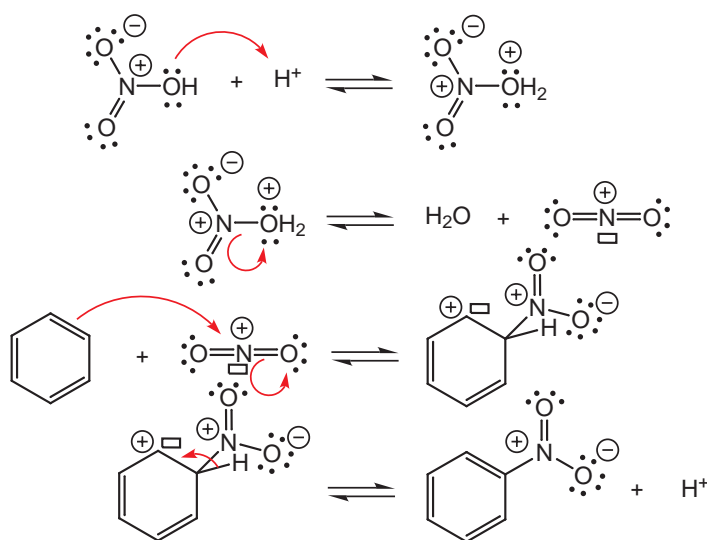


FIG. 5.16 – Mécanisme de la substitution électrophile d'acide nitrique sur le benzène. L'ion nitrosyle formé intermédiairement est l'agent électrophile.

5.4.5 Acylations de Friedel-Crafts

L'entité électrophile est l'ion linéaire acylium de formule générique $\text{R}-\text{C}^+=\text{O}$. Il est obtenu par réaction d'un acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium avec un chlorure d'acyle ou avec un anhydride

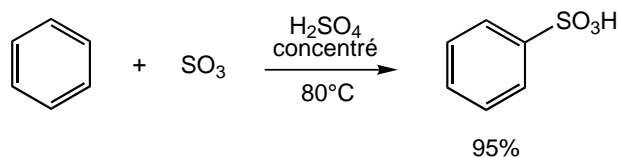


FIG. 5.17 – Addition du trioxyde de soufre sur le benzène.

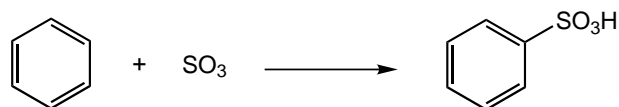


FIG. 5.18 – Bilan de la substitution électrophile du trioxyde de soufre sur le benzène. L'acide sulfurique concentré peut être utilisé comme source de trioxyde de soufre. Les acides sulfoniques formés sont très employés comme détergents.

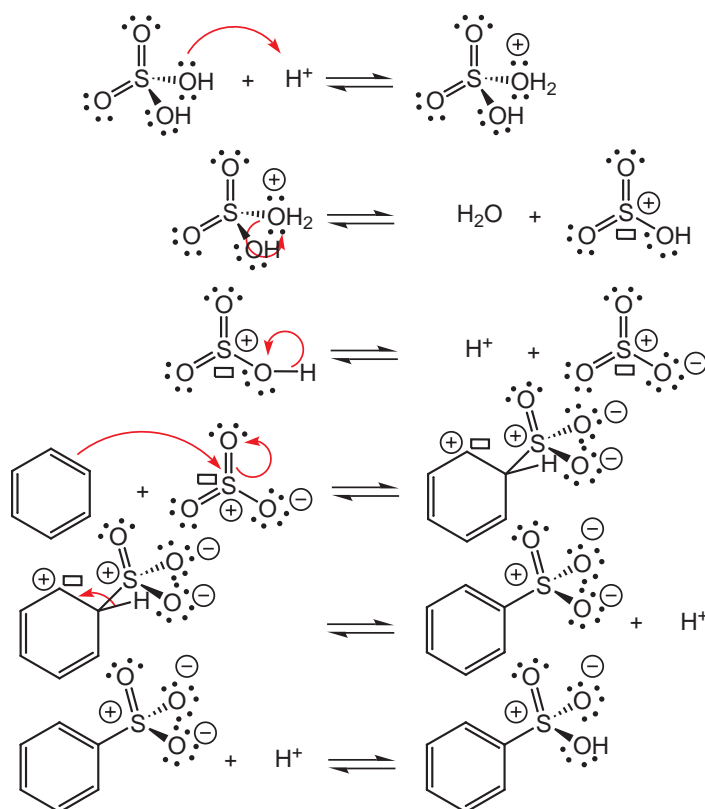


FIG. 5.19 – Mécanisme de la substitution électrophile du trioxyde de soufre sur le benzène.

d'acide (Figure 5.25).

5.5 Les réactions de substitution électrophile sur les dérivés mono-substitués du benzène

5.5.1 Position du problème

Lorsqu'un substituant est présent sur le cycle aromatique, l'introduction d'un nouveau substituant pose un problème de régiosélectivité. Il existe en effet quatre sites différents sur lequel le nouveau substituant peut réagir (Figure 5.26). On se posera par ailleurs la question de la cinétique comparée de la réaction des dérivés monosubstitués du benzène vis-à-vis de celle du benzène prise en référence. On distinguera ainsi des substituants $-Z$ "activants", c'est-à-dire dont les dérivés $Ph-Z$ réagiront plus vite que le benzène vis-à-vis des substitutions électrophiles aromatiques, et des substituants $-Z$ "désactivants", c'est-à-dire dont les dérivés $Ph-Z$ réagiront

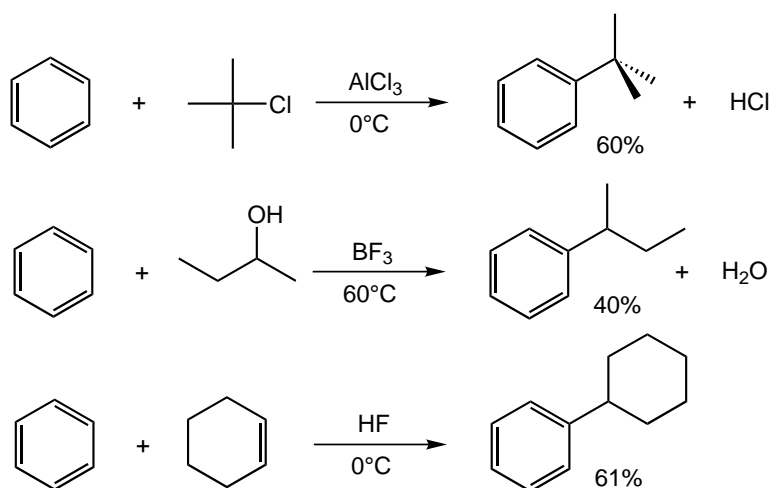
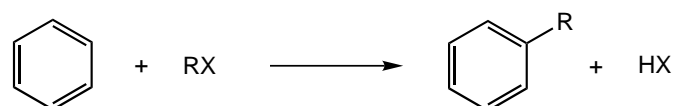
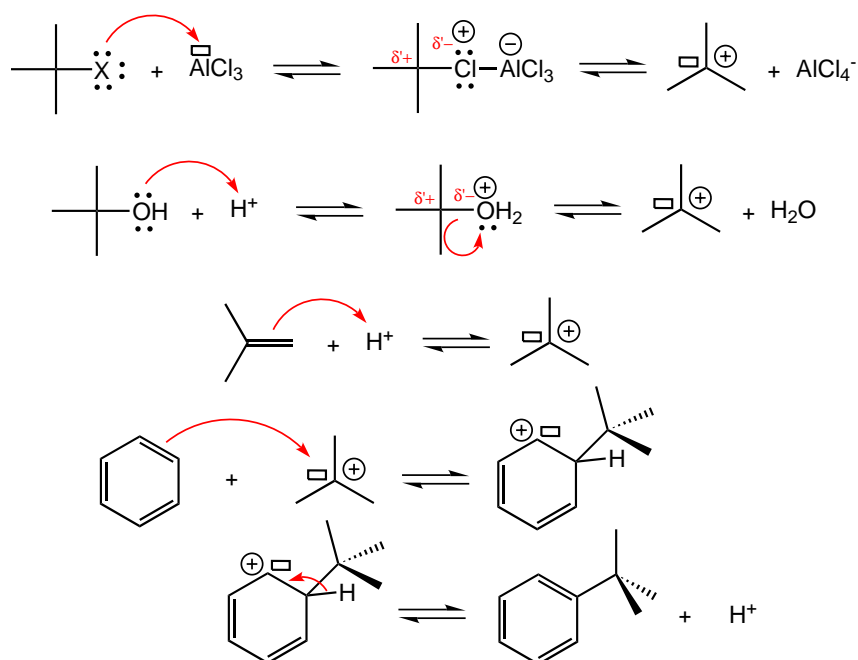


FIG. 5.20 – Exemples d'alkylation de Friedel-Crafts sur le benzène.


 FIG. 5.21 – Bilan de la substitution électrophile lors de l'alkylation de Friedel-Crafts sur le benzène. L'agent d'alkylation est soit un dérivé halogéné, soit un alcool, soit un dérivé éthylénique. Il est difficile de s'arrêter au stade de la monoalkylation du noyau aromatique du fait de l'effet inductif donneur des substituants alkyle (*vide infra*).

 FIG. 5.22 – Mécanisme de la substitution électrophile mise en jeu lors de l'alkylation de Friedel-Crafts sur le benzène. L'entité électrophile est un carbocation obtenu à partir du dérivé halogéné (catalyseur : $AlCl_3$ par exemple), à partir de l'alcool ou du dérivé éthylénique (par protonation).

moins vite que le benzène vis-à-vis de ces mêmes réactions.

5.5.2 Étude d'un exemple : la réaction de nitration

Vis-à-vis de la réaction de nitration, la vitesse de réaction des dérivés monosubstitués du benzène diminue dans l'ordre suivant : $Ph-NH_2 > Ph-OH > Ph-CH_3 > Ph-H > Ph-Cl > Ph-COOH > Ph-NO_2$.

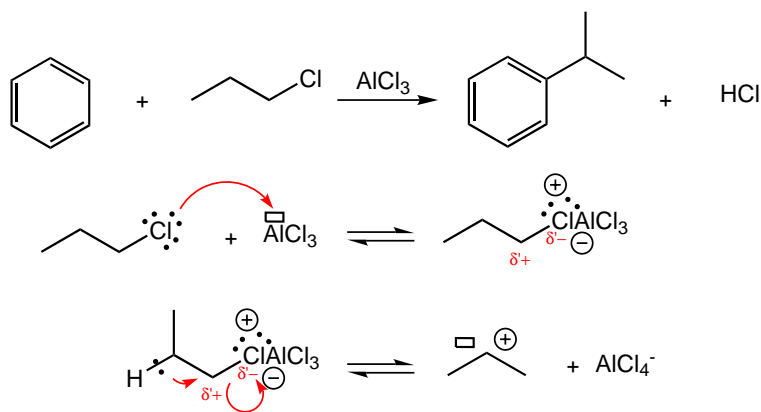


FIG. 5.23 – Réarrangement de carbocation intervenant lors d'une alkylation de Friedel-Crafts avec un dérivé halogéné primaire sur le benzène. Le carbocation primaire intermédiairement formé se réarrange par migration d'hydrure pour donner un carbocation secondaire.

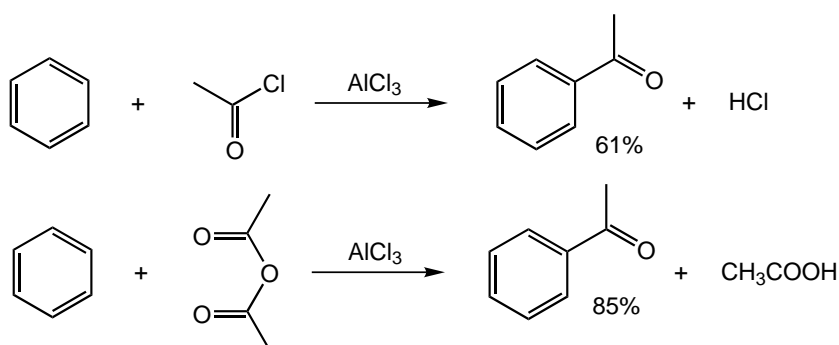


FIG. 5.24 – Exemples d'acylation de Friedel-Crafts sur le benzène.

Les substituants $-NH_2$, OH , et $-CH_3$ sont ainsi désactivants, alors que les substituants $-Cl$, $-COOH$, $-NO_2$ sont désactivants.

Si la vitesse de réaction de nitration était la même vis-à-vis des trois sites ortho, méta et para, on attendrait $p_o=40\%$ de dérivé ortho nitré, $p_m=40\%$ de dérivé méta nitré, et $p_p=20\%$ de dérivé para nitré ; il y a en effet deux fois plus de sites ortho et méta, que de site para. Les écarts observés vis-à-vis de ces valeurs de référence permettent ainsi d'évaluer la réactivité comparée des trois types de sites ortho, méta et para dans les dérivés monosubstitués du benzène considérés. Le tableau suivant 5.1 fournit les résultats expérimentaux représentatifs des trois catégories importantes de substituants du benzène.

$Ph-Z$	p_o (%)	p_m (%)	p_p (%)	$p_o + p_p$ (%)
$Ph-OH$	40	2	58	98
$Ph-Cl$	31	<0.2	69	≈100
$Ph-NO_2$	5	93	2	7

TAB. 5.1 – Proportions relatives des trois produits de mononitration de dérivés monosubstitués du benzène.

Le tableau 5.1 montre que la réaction de nitration sur les dérivés monosubstitués du benzène est régiosélective : la cinétique de réaction n'est pas identique sur les trois sites possibles d'attaque. À l'issue des études expérimentales, on distingue trois catégories de substituants Z lors des réactions de substitution électrophile aromatique :

- Z est activant et oriente en ortho et en para. On va trouver dans cette catégorie tous les substituants à effet inductif donneur tels que les substituants alkyle, ainsi que les substituants à effet mésomère donneur à l'exception des halogènes ($-NH_2$, $-OR$, ...),
- Z est désactivant et oriente en méta. Il s'agit essentiellement de tous les substituants exerçant un effet attracteur, inductif ou mésomère, sur le cycle benzénique ($-COR$, $-COOH$, $-NO_2$, ...),

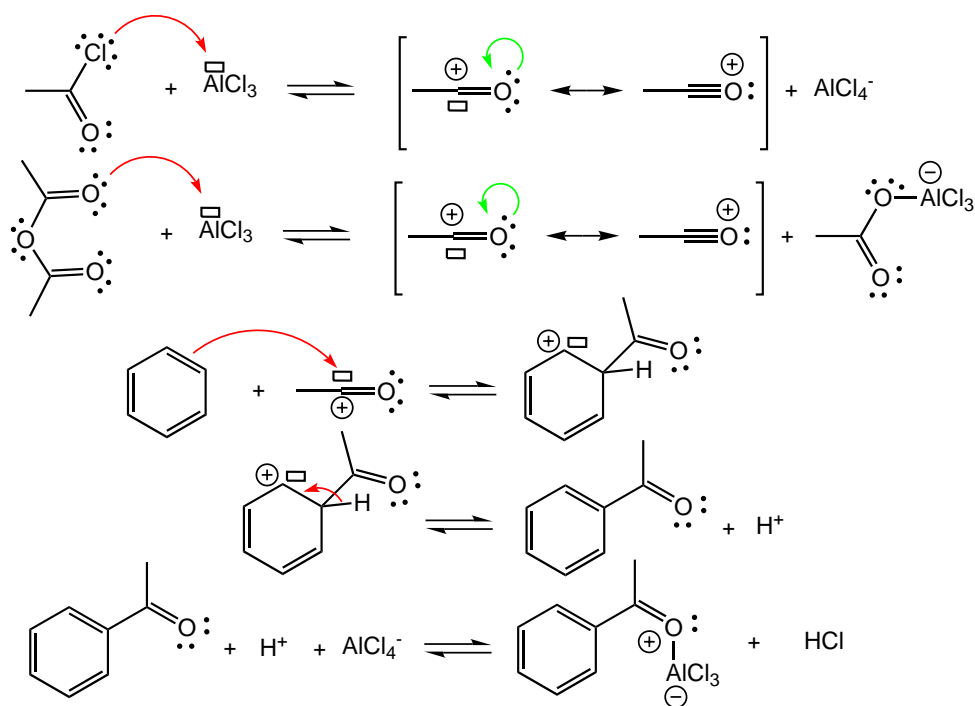


FIG. 5.25 – Mécanisme de la substitution électrophile mis en jeu lors de l'acylation de Friedel-Crafts sur le benzène. L'entité électrophile est un carbocation acylium obtenu à partir du chlorure d'acyle ou de l'anhydride d'acide; à la différence des carbocations mis en œuvre lors des alkylations de Friedel-Craft, le carbocation acylium ne subit jamais de réarrangement. L'acide de Lewis tel que AlCl_3 utilisé pour la formation du carbocation doit être utilisé en proportions stœchiométriques. Il se forme en effet un complexe entre AlCl_3 et le dérivé carbonyle qui est produit au cours de la réaction. Dans le cas où on utilise l'anhydride d'acide comme agent d'acylation, il se forme par ailleurs un complexe entre AlCl_3 et l'ion acétate. Contrairement à la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts, l'acide de Lewis n'est donc pas utilisé en quantité catalytique. Une fois acylé, le cycle aromatique est désactivé vis-à-vis des réactions de substitution électrophile (*vide infra*). À l'opposé des réactions d'alkylation de Friedel-Crafts, il n'y a donc pas de risque de polyacylation du cycle aromatique.

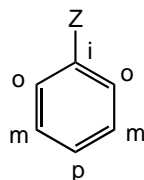


FIG. 5.26 – Les quatre dénominations des positions relatives vis-à-vis du substituant Z dans un dérivé monosubstitué du benzène $Ph-Z$: une position ipso (i), deux positions ortho (o), deux positions méta (m), et une position para (p). La position ipso n'est pas réactive vis-à-vis des réactions de substitution électrophile dans la majorité des situations.

- Z est désactivant et oriente en ortho et en para. Cette catégorie inclut tous les halogènes ($-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$).

5.5.3 Interprétation

Les substitutions électrophiles aromatiques sont généralement réalisées sous contrôle cinétique : la transformation est stoppée avant l'équilibre thermodynamique et on récupère ainsi les produits qui se sont formés le plus rapidement. Pour discuter la nature des produits formés, il est donc nécessaire de rechercher l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme réactionnel. Dans les mécanismes, il s'agit de l'addition de l'entité électrophile sur le cycle aromatique (Figure 5.10). L'interprétation des observations expérimentales passe donc par l'analyse des hauteurs des barrières d'activation $\Delta_r G^\ddagger$ (les constantes cinétiques de réaction k sont proportionnelles à $\exp(-\frac{\Delta_r G^\ddagger}{RT})$ dans le cadre de la théorie de Eyring). Il faut donc comparer l'enthalpie libre standard d'activation associée au passage de l'état : dérivé monosubstitué du benzène + ion acylium, à l'état de transition menant à la formation du carbocation intermédiaire dit "de Wheland" (Figure 5.10).

Mais à quoi ressemble l'état de transition, c'est-à-dire l'état de potentiel chimique maximal entre réactifs et produits ? Le postulat de Hammond suggère que l'état de transition possède une structure voisine de celle de l'état, réactif ou produit, le moins stable. Il s'agit ici du carbocation de Wheland, espèce instable comme tous les carbocations. En première approximation, on peut donc considérer que $\Delta_r G^{\neq o}$ sera de l'ordre de l'enthalpie libre standard de la réaction de formation du carbocation de Wheland.

De façon générale, il faut rechercher les espèces chargées pour discuter des enthalpies libres standard de réaction. Dans le cas considéré, il faut donc examiner la stabilité des carbocations de Wheland. Deux cas se présentent :

- Le carbocation de Wheland du dérivé monosubstitué est plus stable que celui du benzène. On a alors : $\Delta_r G^{\neq o}(Z) < \Delta_r G^{\neq o}(H)$, soit encore $k(Z) > k(H)$. Le substituant Z est alors activant,
- Le carbocation de Wheland du dérivé monosubstitué est moins stable que celui du benzène. On a alors : $\Delta_r G^{\neq o}(Z) > \Delta_r G^{\neq o}(H)$, soit encore $k(Z) < k(H)$. Le substituant Z est alors désactivant.

Du point de vue de la régiosélectivité, il s'agit de comparer les stabilités relatives des différents carbocations de Wheland pouvant se former lors de l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de substitution électrophile. Sous contrôle cinétique, ce sont le (ou les) plus stable(s) qui se forme(nt), ce qui détermine l'orientation ortho, méta ou para.

Les figures 5.27 et 5.28 illustrent respectivement ces raisonnements sur deux dérivés monosubstitués du benzène : le phénol et l'acétophénone.

5.5.4 Conclusion : Énoncé des règles de Hollemann

Elles résument les règles d'activation/désactivation et d'orientation des substitutions électrophiles aromatiques vis-à-vis des dérivés monosubstitués du benzène (Tableau 5.2).

Effet électronique du substituant $-Z$	Exemple de $-Z$	Effets électroniques	Activation (A)/ Désactivation (D)	orientation o/m/p
Donneur	$-NR_2, -OH$	+M et -I	A	o/p
	$-CH_3$	+I	A	o/p
Accepteur	$-NO_2, -COR, -COOR$	-M et -I	D	m
	$-N^+RR'R''$	-I	D	m
Halogènes	$-X$	+M et -I	D	o/p

TAB. 5.2 – Règles d'activation/désactivation et d'orientation des substitutions électrophiles aromatiques vis-à-vis des dérivés monosubstitués du benzène.

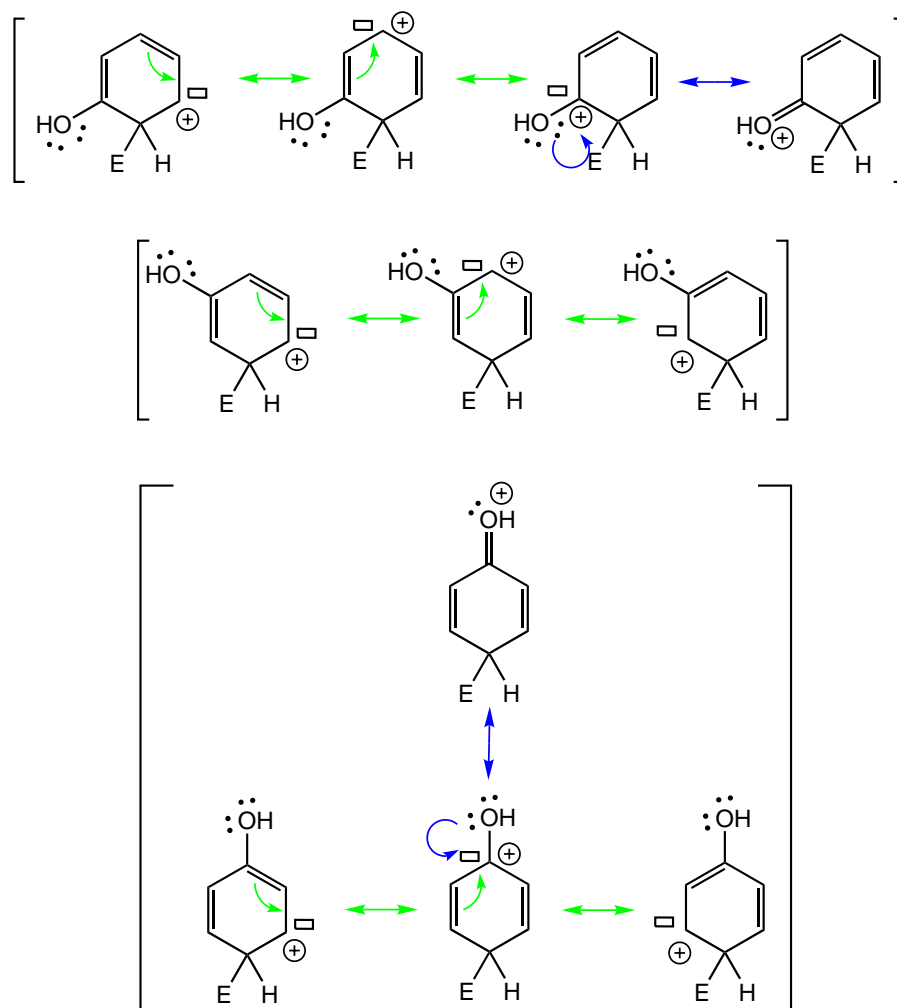


FIG. 5.27 – Stabilité comparée des trois carbocations de Wheland résultant de la réaction du cycle benzénique avec un électrophile E^+ respectivement sur les positions ortho, méta et para du substituant $-OH$. Les formes mésomères des carbocations résultant des attaques en ortho et en para comportent quatre structures limites de poids comparable; c'est une de plus que le nombre de structures limites que l'on peut écrire avec le carbocation issu de la réaction sur le benzène. La forme mésomère du carbocation résultant de l'attaque en position méta ne contient quant à elle que trois structures limites. Elle est donc moins stable que les deux précédentes. On en déduit ainsi que : i) le phénol est plus réactif que le benzène; ii) les constantes cinétiques de substitution électrophile sont plus grandes sur les positions ortho et para, que sur la position méta du phénol. On peut par ailleurs s'attendre à ce que l'encombrement stérique rende la constante cinétique de la substitution en ortho plus petite que celle en para. Pour évaluer l'importance de cet effet, il importe de tenir compte qu'il existe deux fois plus de positions ortho que de position para. Dans le cas de la réaction de nitration, les proportions relatives ortho/para sont 40/58 de sorte que les constantes cinétiques sont dans le rapport 20/58. Au bilan, $-OH$ est un substituant activant et orientant en ortho/para. Dans le cas des halogènes, l'effet mésomère donneur est ici, cas exceptionnel, moindre que l'effet inductif attracteur quant à la (dé)stabilisation du carbocation; les halogènes sont ainsi des substituants désactivants vis-à-vis des substitutions électrophiles aromatiques. En revanche, c'est l'effet mésomère qui est responsable de la régiosélectivité ortho/para observée sur les dérivés monohalogénés du benzène.

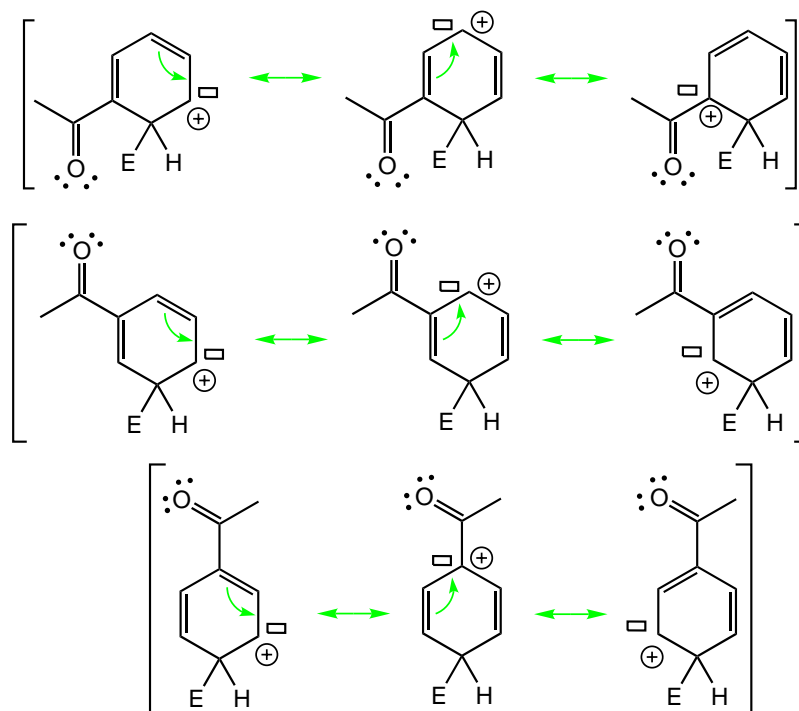


FIG. 5.28 – Stabilité comparée des trois carbocations de Wheland résultant de la réaction du cycle benzénique avec un électrophile E^+ respectivement sur les positions ortho, méta et para du substituant $-COCH_3$. Les formes mésomères des différents carbocations résultant des attaques en ortho, en méta et en para comportent toutes trois structures limites. Dans le cas des carbocations issus des attaques en ortho et en para, l'une des structures limites porte la charge du carbocation au pied du substituant $-COCH_3$. Compte tenu de l'effet électronique inductif attracteur de ce dernier, la structure limite correspondante a un poids faible. Le nombre effectif de structures limites à prendre en compte pour évaluer la stabilité des formes mésomères correspondantes est donc inférieur à trois qui est le nombre de structures limites que l'on peut écrire avec le carbocation issu de la réaction sur le benzène. On en déduit ainsi que : i) l'acétophénone est moins réactive que le benzène puisque le carbocation le plus stable issu de l'attaque en méta demeure moins stable que celui issu du benzène du fait de l'effet électronique inductif attracteur du substituant $-COCH_3$; ii) les constantes cinétiques de substitution électrophile sont plus grandes sur les positions méta, que sur les positions ortho et para de l'acétophénone. Au bilan, $-COCH_3$ est un substituant désactivant et orientant en méta.

Chapitre 6

Les fonctions divalentes : aldéhydes et cétones

6.1 Définitions

Les aldéhydes et cétones sont des espèces chimiques organiques qui contiennent une double liaison $C=O$ (groupe carbonyle) substituée par deux radicaux, atome d'hydrogène ou radical hydrogénocarboné. Du fait de leur différence de réactivité, on distingue plus spécifiquement les aldéhydes dans lesquels l'atome de carbone porte un radical hydrogénocarboné et un atome d'hydrogène, et les cétones dans lesquels les deux radicaux portés par l'atome de carbone sont hydrogénocarbonés (Figure 6.1).

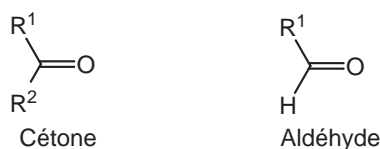


FIG. 6.1 – Structures génériques des cétones et d'aldéhydes.

Il s'agit de fonctions abondamment représentées dans la nature (Figure 6.2).

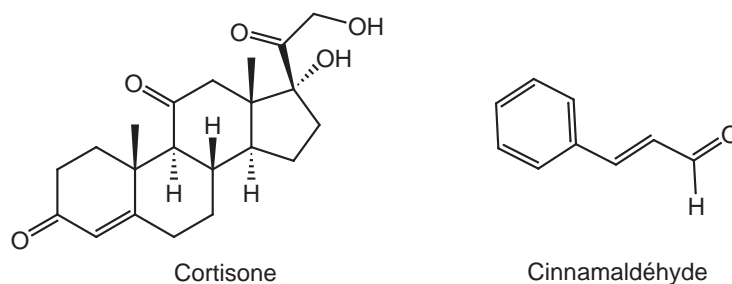


FIG. 6.2 – Exemples de dérivés carbonyles naturels.

6.2 Propriétés physiques

Tout comme dans les alcènes, l'environnement de l'atome de carbone de la fonction carbonyle est dans un environnement trigonal (Figure 6.3).

Tout comme dans les fonctions monovalentes, la liaison $C=O$ est polarisée, en particulier le nuage π fortement polarisable. Les dérivés carbonyles sont des molécules organiques polaires (utilisation comme solvant. Exemple : acétone Me_2CO).

À part le méthanal (CH_2O) qui est gazeux, les premiers termes sont liquides à température et pression ambiantes.



FIG. 6.3 – Géométrie de la liaison carbonyle.

Les dérivés carbonylés ne donnent pas de liaison hydrogène dans les corps purs. En revanche, ils peuvent jouer le rôle d'accepteur de liaison hydrogène.

6.3 Présentation générale de la réactivité des dérivés carbonylés

La réactivité des fonctions monovalentes est gouvernée par la polarisation de la liaison simple carbone - hétéroatome. Celle des alcènes est liée à l'insaturation de la double liaison. Les aldéhydes et cétones combinent ces deux caractéristiques et leur réactivité possède ainsi des caractéristiques communes avec celles des fonctions monovalentes et des alcènes.

Tout comme les alcènes, la réactivité du groupe carbonyle est dominée par les réactions d'additions. Toutefois, à la différence des alcènes, la polarisation de la double liaison la rend désormais sensible aux attaques nucléophiles ; la régiosélectivité des réactions d'addition n'est plus gouvernée par les environnements comme dans les alcènes mais uniquement par la dissymétrie C/O. Du fait du caractère inductif donneur et de l'encombrement stérique, les cétones sont moins réactives que les aldéhydes vis-à-vis des attaques nucléophiles.

Tout comme avec les fonctions monovalentes, l'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène du groupe carbonyle confère aux dérivés carbonylés des propriétés basiques impliquées dans de multiples mécanismes.

Enfin, les dérivés carbonylés qui possèdent au moins un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone situé en position α du groupe carbonyle (H et CO sont alors portés par le même atome de carbone d'où la dénomination α) possèdent aussi un caractère acide.

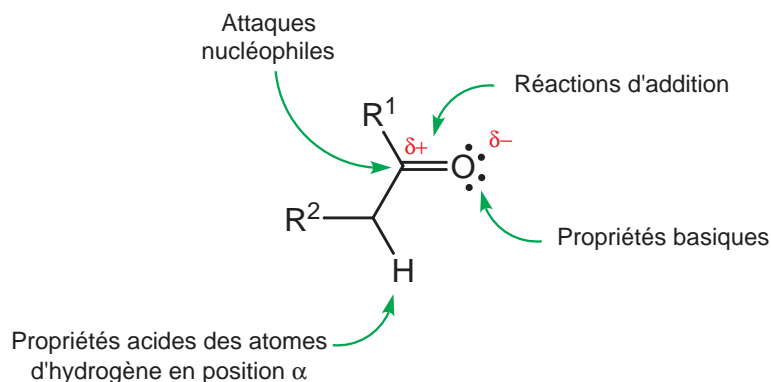


FIG. 6.4 – Présentation générale de la réactivité des dérivés carbonylés.

6.4 Additions nucléophiles sur les dérivés carbonylés

6.4.1 Synthèse des cyanhydrines

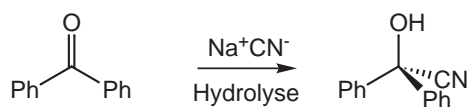


FIG. 6.5 – Synthèse de la cyanhydrine de la benzophénone.

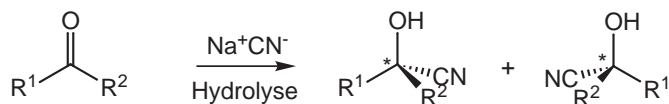


FIG. 6.6 – Synthèse des cyanhydrines à partir des dérivés carbonylés.

La formation d'une cyanhydrine peut créer un centre asymétrique. En absence de centre asymétrique pré-existant sur les radicaux R^1 ou R^2 , le dérivé carbonylé initial présente un plan de symétrie et on obtient un mélange racémique de cyanhydrines énantiomères.

Il est facile de retransformer une cyanhydrine en dérivé carbonylé en se plaçant dans des conditions basiques.

Remarque La synthèse d'une cyanhydrine permet d'ajouter un atome de carbone à une chaîne hydrogénocarbonée. Cette synthèse a été abondamment employée en série ose pour réaliser la synthèse d'homologues supérieurs en transformant le groupe nitrile CN en aldéhyde (Figure 6.7).

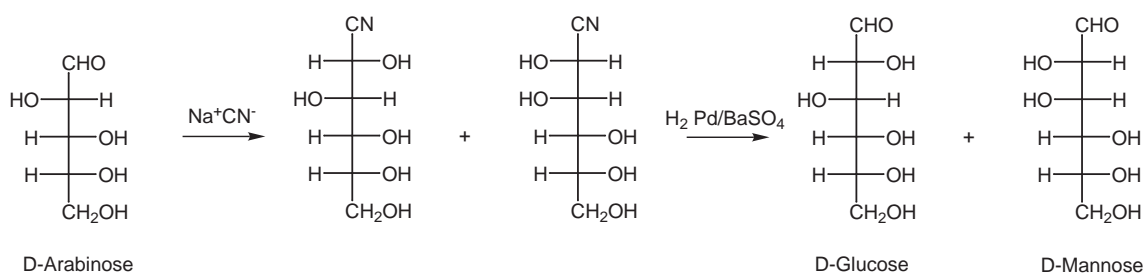


FIG. 6.7 – Homologation en série oses.

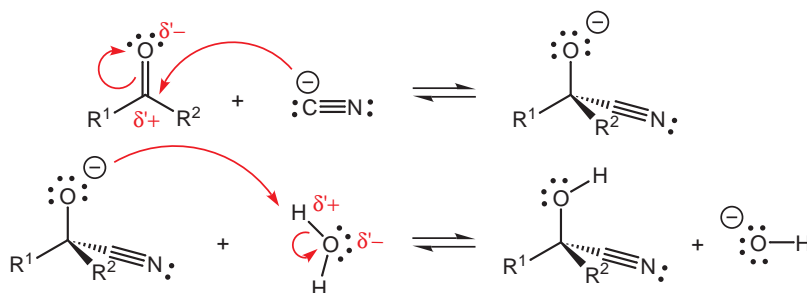


FIG. 6.8 – Mécanisme de formation des cyanhydrines. Première étape : attaque nucléophile de l'anion cyanure sur le site électrophile du groupe carbonyle. Cette première étape met en évidence la différence de comportement des doubles liaisons $C=C$ et $C=O$. Alors que les alcènes réalisaient l'attaque nucléophile dans la première étape des additions, les dérivés carbonylés subissent une attaque nucléophile ; Seconde étape : réaction acido-basique avec l'eau. La régénération des dérivés carbonylés à partir des cyanhydrines s'effectue par un mécanisme inversant les deux étapes précédentes.

6.4.2 Addition nucléophile des dérivés organométalliques

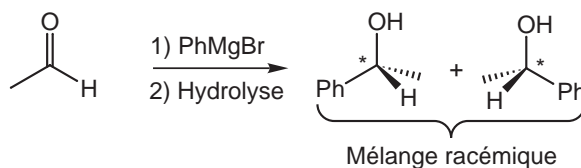


FIG. 6.9 – Réaction du bromure de phénylmagnésium sur l'acétaldéhyde.

Les dérivés organomagnésiens et les dérivés lithiens possèdent des propriétés voisines. Les organolithiens ont cependant tendance à manifester plus souvent leurs propriétés basiques que les organomagnésiens (dualité

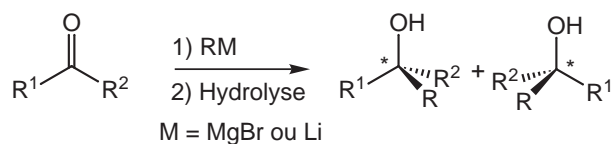


FIG. 6.10 – Bilan de la réaction d'addition des organo-magnésiens sur les dérivés carbonylés.

nucléophilie/basicité). Dans le cas de la réactivité sur les dérivés carbonylés, cette basicité peut parfois être à l'origine de réactions parasites du fait de la labilité des protons en α (voir paragraphe 6.5 de la partie II).

L'addition d'un organométallique sur un dérivé carbonylé peut créer un centre asymétrique. En absence de centre asymétrique préexistant sur les radicaux R^1 ou R^2 , le dérivé carbonylé initial présente un plan de symétrie et on obtient un mélange racémique d'alcools énantiomères.

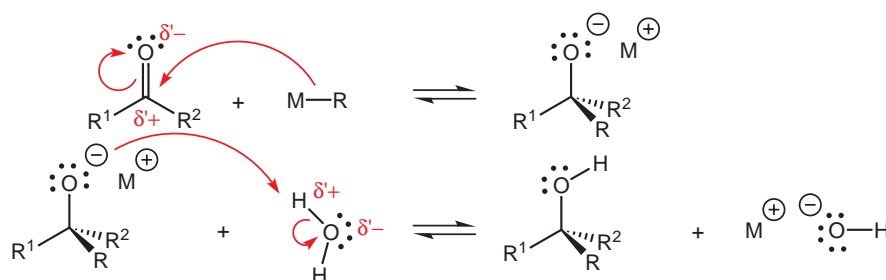


FIG. 6.11 – Mécanisme de la réaction d'addition des organo-magnésiens sur les dérivés carbonylés. Première étape : attaque nucléophile de l'organométallique sur le site électrophile du groupe carbonyle ; Seconde étape : réaction acido-basique avec l'eau.



FIG. 6.12 – Les sels formés au cours de l'hydrolyse dépendent de la nature du métal et des conditions opératoires. Dans le cas des sels de magnésium, on admet qu'il se forme ultimement un mélange d'hydroxyde de magnésium et d'halogénure de magnésium. Dans le cas des dérivés lithiens, il se forme de l'hydroxyde de lithium (LiOH).

6.4.3 Réduction des dérivés carbonylés par les hydrures mixtes

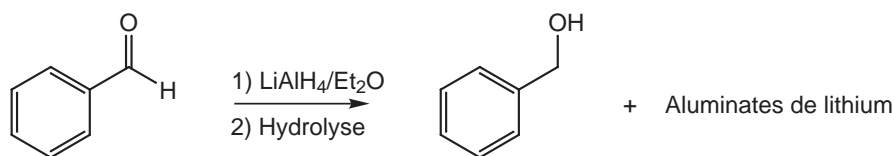


FIG. 6.13 – Réduction du benzaldéhyde par le tétrahydroaluminure de lithium.



FIG. 6.14 – Réduction de la cyclohexanone par le tétraborohydride de sodium.

La réduction d'un dérivé carbonylé peut créer un centre asymétrique. En absence de centre asymétrique préexistant sur les radicaux R^1 ou R^2 , le dérivé carbonylé initial présente un plan de symétrie et on obtient un mélange racémique d'alcools énantiomères.

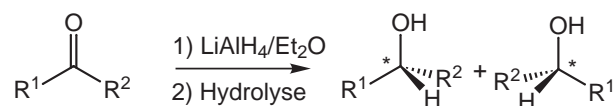


FIG. 6.15 – Bilan de la réduction des dérivés carbonyles par les hydrures mixtes. L'action des hydrures mixtes tel que le tétrahydroaluminure de lithium ou le tétraborohydride de sodium sur les dérivés carbonyles fournit des alcools après hydrolyse.

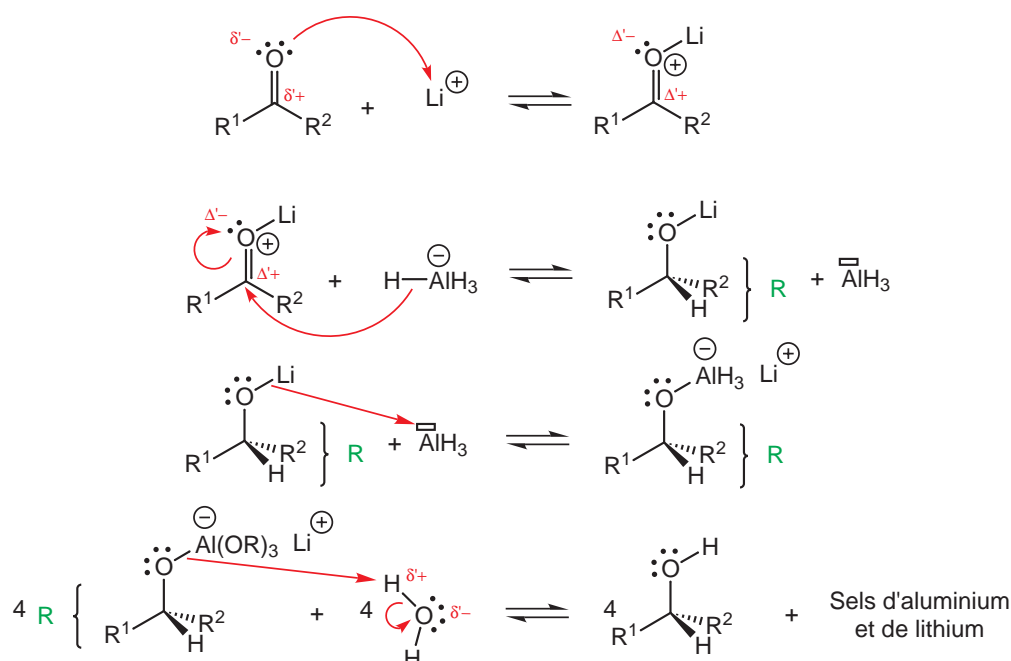


FIG. 6.16 – Mécanisme de réduction des dérivés carbonyles par les hydrures mixtes. Première étape : Réaction acide-base généralisée sur le site basique du groupe carbonyle. Cette réaction détermine une forte activation du caractère électrophile de l'atome de carbone du groupe carbonyle, ce qui favorise la deuxième étape ; Deuxième et troisième étapes : Attaque nucléophile de l'ion hydruure mixte sur le groupe carbonyle activé. L'aluminate formé $(\text{RO})\text{AlH}_3^-$ contient encore trois atomes d'hydrogène liés à l'atome d'aluminium qui peuvent à leur tour réduire le groupe carbonyle selon la séquence deuxième/troisième étape ; une mole de LiAlH_4 peut ainsi réduire quatre moles de dérivé carbonyle. De sorte que l'on obtient finalement l'espèce $(\text{RO})_4\text{Al}^- \text{Li}^+$; Ultime étape : Hydrolyse de l'aluminate $(\text{RO})_4\text{Al}^- \text{Li}^+$.

Remarques

- L'ion hydruure H^- (tel qu'on le trouve dans l'hydruure de sodium NaH par exemple) présente un caractère uniquement basique et déprotone les dérivés carbonyles possédant un atome d'hydrogène labile en position α . C'est le caractère mixte des hydrures mixtes qui détermine leur caractère nucléophile.
- Les dérivés carbonyles RCOR' peuvent être réduits par le zinc métallique en milieu acide pour donner, non pas des alcools comme lors de la réduction par des hydrures mixtes, mais les hydrocarbures correspondants $\text{RCH}_2\text{R}'$.

6.4.4 Synthèse des hydrates et des acétals

La réaction de synthèse des hydrates et des acétals est catalysée par le proton.

Lors de la synthèse des acétals, on observe la formation d'hémiacétal intermédiaire (Figure 6.19).

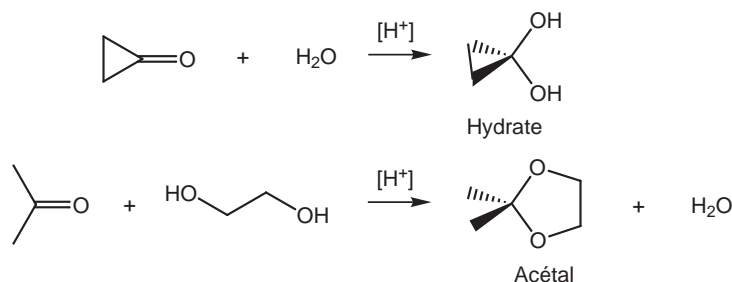


FIG. 6.17 – Hydratation de la cyclopropanone et acétalisation de la propanone par l'éthane-1,2-diol.

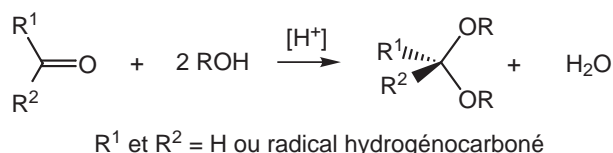


FIG. 6.18 – Bilan de la synthèse des hydrates et des acétals.

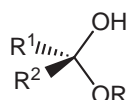


FIG. 6.19 – Structure des hémiacétals.

Remarques

1. Les constantes d'équilibre de formation d'hydrate et d'acétal sont généralement faibles (Figure 6.20).

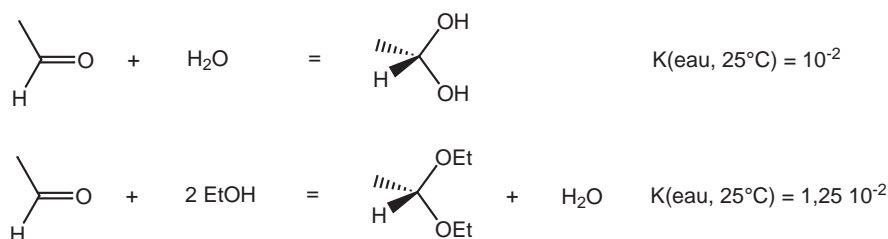


FIG. 6.20 – Exemples de constantes thermodynamiques associées à des réactions d'hydratation ou d'acétalisation.

Pour obtenir un rendement satisfaisant de formation d'acétal, il est préférable :

- d'utiliser un acide "sec" tel que *HCl* gazeux, ou l'acide para-toluènesulfonique (Figure 6.21),

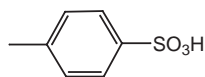


FIG. 6.21 – L'acide para-toluène sulfonique.

- d'éliminer l'eau formée (principe de modération de Le Châtelier).
2. Il en est de même quant à la formation des hémiacétals. Une exception notable est l'hémiacétalisation des oses, favorisée par son caractère intramoléculaire (Figure 6.22).
 3. Les acétals sont de bons groupements protecteurs des dérivés carbonylés en milieu neutre ou en milieu basique (Figure 6.23). Ils sont à la fois faciles à mettre en place et à retirer, et chimiquement inertes vis-à-vis de nombreux réactifs (bases, oxydants, organométalliques, . . .) qui réagissent sur les dérivés carbonylés.

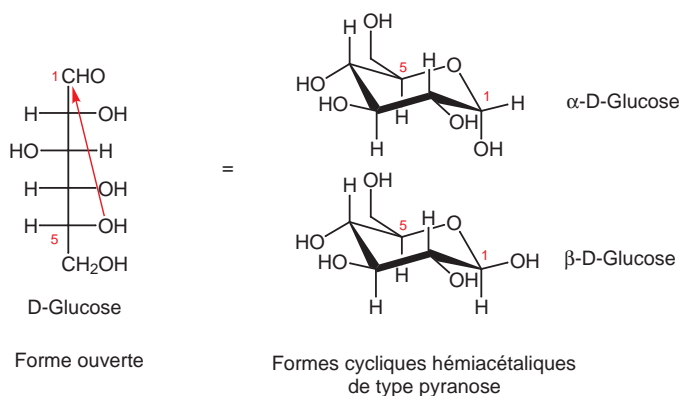


FIG. 6.22 – Hémiacétalisation du glucose. Dans les conditions d'équilibre en solution aqueuse, on observe environ 40% d'α-D-glucose, 60% de β-D-glucose et moins de 0,01% de forme ouverte.

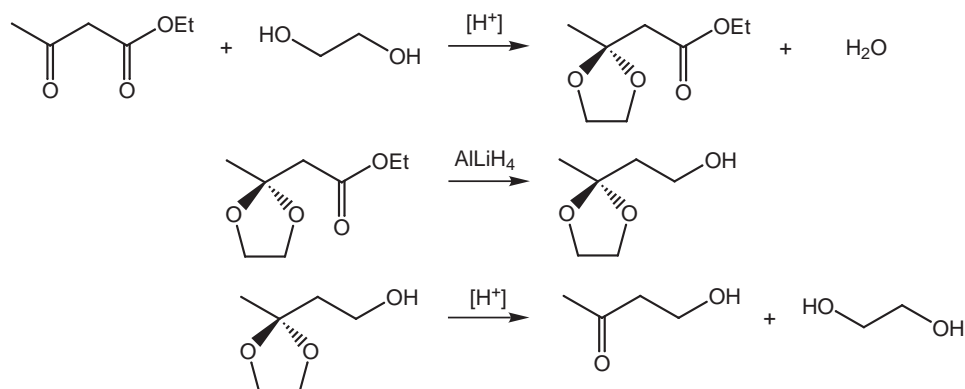


FIG. 6.23 – Exemple de séquence impliquant l'utilisation d'un acétal comme groupe protecteur.

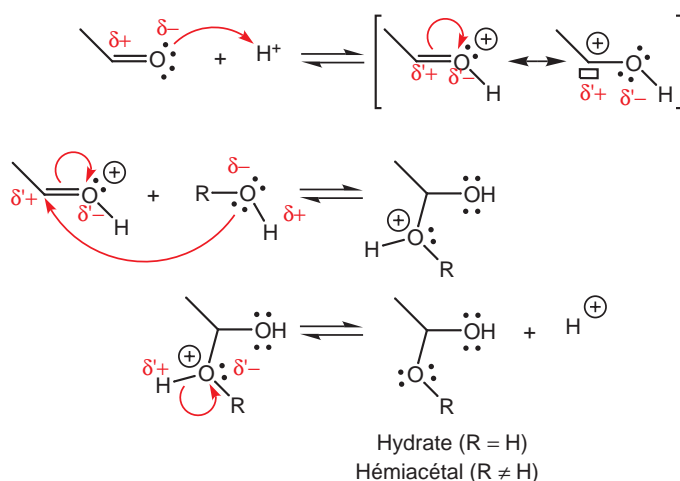


FIG. 6.24 – Mécanisme de formation des hydrates et hémiacétals. Première étape : Activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène ; Deuxième étape : Attaque nucléophile de l'alcool sur le dérivé carbonyle protoné ; Troisième étape : Déprotonation de l'hémiacétal.

6.4.5 Synthèse des imines

La synthèse est catalysée par le proton. L'optimum de la catalyse acide se produit aux pH neutres (maximiser la concentration en protons tout en évitant une trop forte protonation de l'amine).

Les imines présentent une isomérisation Z/E.

Les imines jouent un rôle biologique important (métabolisme des acides aminés, mécanismes de la vision).

Le mécanisme de synthèse des imines est très voisin de celui de la synthèse des acétals avec lequel il partage

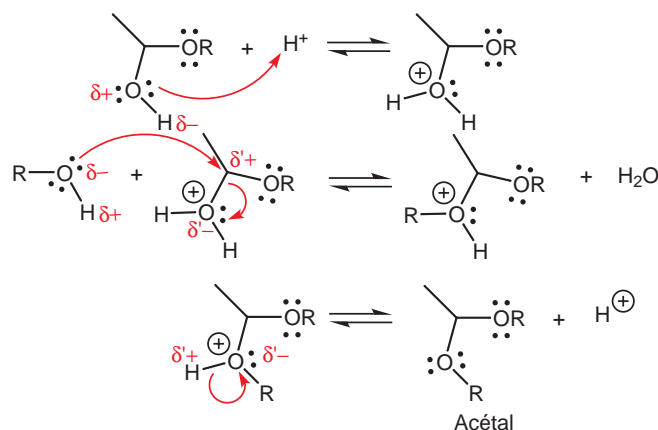


FIG. 6.25 – Mécanisme de formation de l'acétal. Première étape : Protonation de l'hémiacétal; Deuxième étape : Substitution nucléophile de l'alcool sur l'hémiacétal protoné (SN2 le plus souvent; il existe cependant des situations où cette étape est une SN1); Troisième étape : Déprotonation de l'acétal.

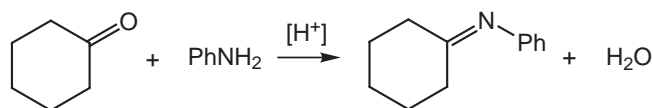


FIG. 6.26 – Formation d'imine par réaction entre la cyclohexanone et l'aniline.

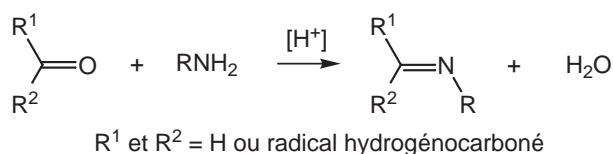


FIG. 6.27 – La synthèse des imines implique une réaction entre une amine primaire et un dérivé carbonyle.

l'essentiel des étapes. L'étape au cours de laquelle se manifeste la différence de réactivité entre les amines et les alcools est la cinquième étape : une élimination intramoléculaire est préférée dans le cas des amines, alors que c'est une substitution nucléophile qui se produit avec les alcools.

6.5 Réactions dues à la mobilité de protons portés par un atome de carbone en α du groupe carbonyle

6.5.1 Formation des énols et énolates

La mobilité des protons en α du groupe carbonyle est à l'origine de la tautomérie céto-énolique dont le bilan correspond à une migration 1,3 du proton avec basculement de la double liaison.¹

Dans le cas le plus général, quatre isomères peuvent être formés au cours de l'énolisation. Leurs proportions relatives dépendent des conditions opératoires utilisées lors de la synthèse. A l'équilibre thermodynamique, les proportions dépendent des stabilités relatives des différents énols qu'il est possible de former. Les règles gouvernant leurs stabilités sont les mêmes que celles qui s'appliquent aux alcènes.

Remarque Les constantes d'équilibre de réaction d'énolisation dépendent fortement de la structure des molécules concernées et impliquent différents facteurs de stabilisation de la forme énolique tels que la formation de liaisons hydrogène, ou l'aromaticité (Figure 6.31).

L'énolisation peut être catalysée par les acides et les bases.

¹On appelle positions α , β et γ les positions situées respectivement à une, deux et trois liaisons σ d'un groupe fonctionnel.

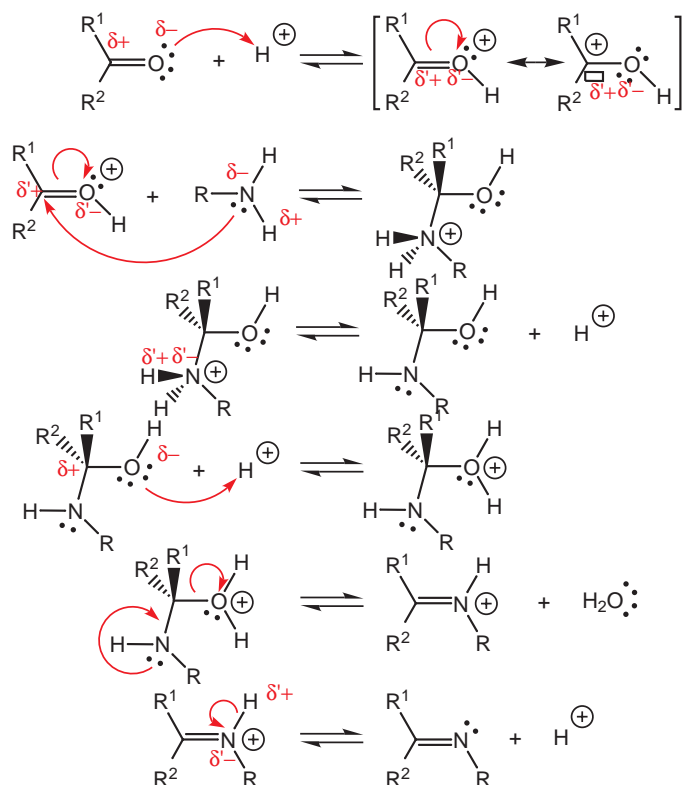


FIG. 6.28 – Mécanisme de formation des imines. Première étape : Activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène; Deuxième étape : Attaque nucléophile de l'amine sur le dérivé carbonyle protoné; Troisième étape : Déprotonation; Quatrième étape : Protonation de l'atome d'oxygène; Cinquième étape : Elimination intramoléculaire d'eau; Sixième étape : Déprotonation de l'imine.

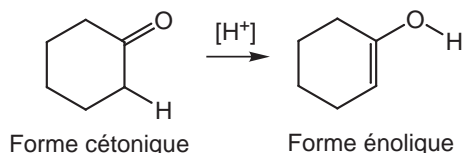


FIG. 6.29 – Tautomérisation céto-énolique de la cyclohexanone. Dans le cas présent, très peu d'énol est formé (*vide infra*).

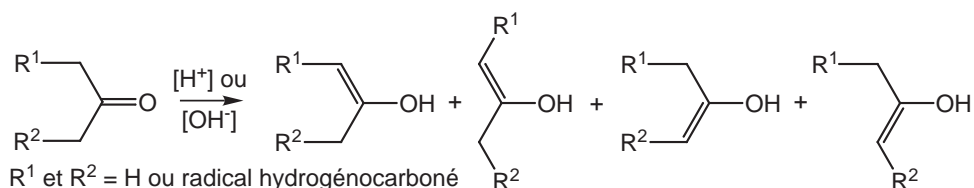


FIG. 6.30 – Tautomérisations céto-énoliques des dérivés carbonyles possédant des atomes d'hydrogène en position α du groupe carbonyle.

6.5.2 Alkylation des énolates

Les énolates formés par déprotonation des dérivés carbonyles peuvent réagir en tant que nucléophiles, en particulier par substitution nucléophile sur des dérivés halogénés (voir paragraphe 2.1.4 de la partie II).

Remarque Dans le cas général, on peut avoir des protons en α de part et d'autre du groupe carbonyle. Par ailleurs, l'anion énolate est ambident; il peut réagir en tant que nucléophile à la fois par l'atome de carbone α ou par l'atome d'oxygène puisque la charge est partiellement portée par les deux sites (voir formes mésomères). Le contrôle de la régiosélectivité peut néanmoins être réalisé par un choix approprié des conditions opératoires (Figure 6.36). En contrôle cinétique, on obtient l'énolate qui se forme le plus vite (on n'attend pas

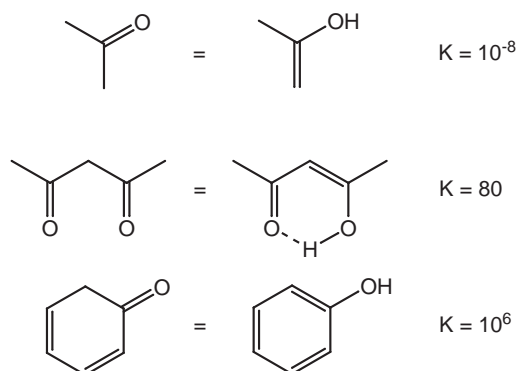


FIG. 6.31 – Tautoméries céto-énoliques de la propanone, de la pentane-2,4-dione et du phénol.

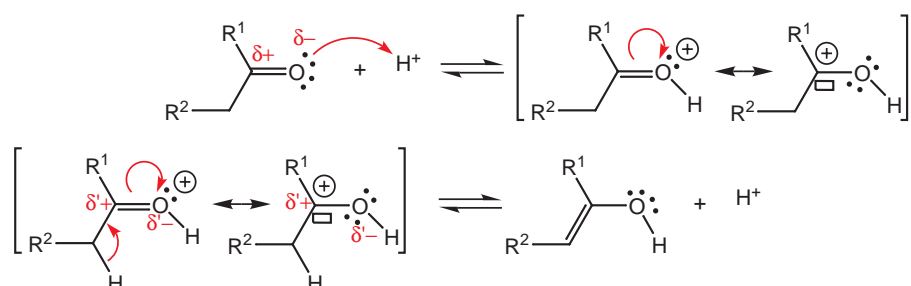


FIG. 6.32 – Mécanisme d'énolisation en catalyse acide. Première étape : Protonation du dérivé carbonylé ; Seconde étape : Elimination d'un proton.

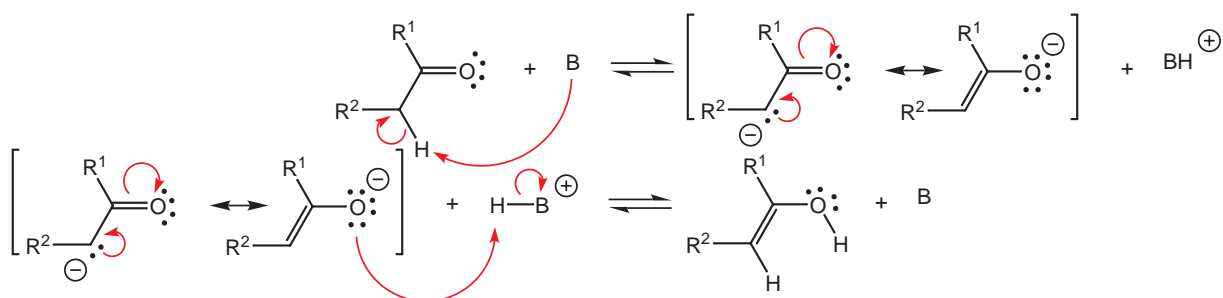
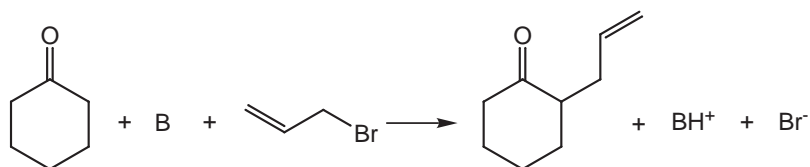

 FIG. 6.33 – Mécanisme d'énolisation en catalyse basique (la base est notée B ; OH^- par exemple). Première étape : Déprotonation du dérivé carbonylé. Il est possible d'écrire deux formes mésomères représentatives pour le dérivé carbonylé déprotonné. Cette caractéristique explique la labilité des protons situés en α du groupe carbonyle. Ainsi, alors qu'il faut des organolithiens pour réaliser la déprotonation de la liaison $C-H$ dans les hydrocarbures, il est possible d'utiliser des bases moins fortes telles que des alcoolates, voire l'ion hydroxyle pour réaliser la déprotonation des dérivés carbonylés ; Seconde étape : Protonation de l'anion.


FIG. 6.34 – Alkylation de la cyclohexanone par le bromure d'allyle.

que l'équilibre soit atteint pour arrêter le déroulement de l'évolution du système) ; l'alkylation s'effectue sur le site le moins encombré, plus facile d'accès. En contrôle thermodynamique, on attend que l'équilibre soit atteint et on obtient ainsi l'énolate le plus stable, c'est-à-dire celui dont l'une des deux formes mésomères possède la double liaison $C=C$ la plus substituée ; l'alkylation s'effectue sur le site le plus substitué.

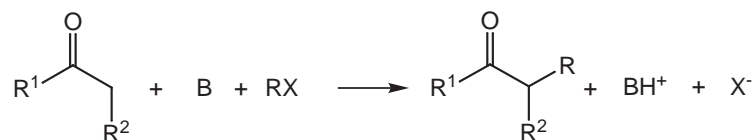


FIG. 6.35 – Bilan de l'alkylation d'un dérivé carbonyle par un dérivé halogéné.

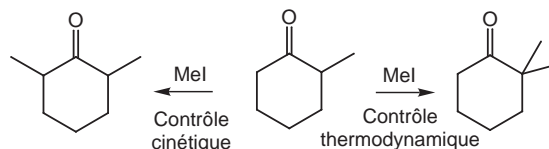


FIG. 6.36 – Effets d'orientation lors de l'alkylation de la 2-méthylcyclohexanone par l'iodure de méthyle.

6.5.3 Additions nucléophiles des énols et énolates sur les dérivés carbonylés

Il s'agit d'une catégorie de réactions extrêmement importantes pour créer des liaisons $C-C$, tout aussi bien en chimie préparative qu'en biologie.

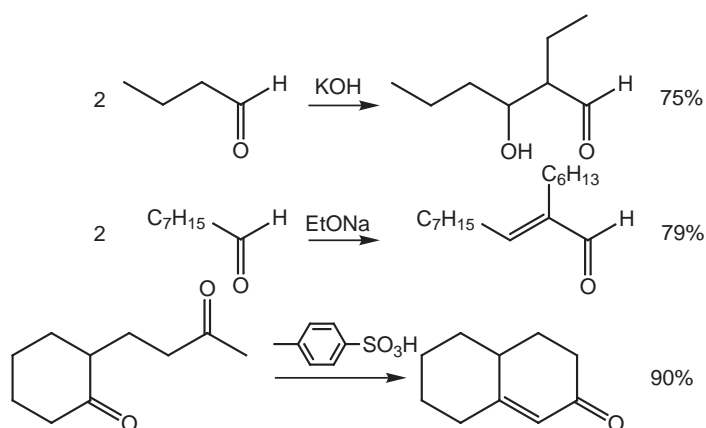


FIG. 6.37 – Exemples de réactions d'aldolisation, de cétolisation et de crotonisation.

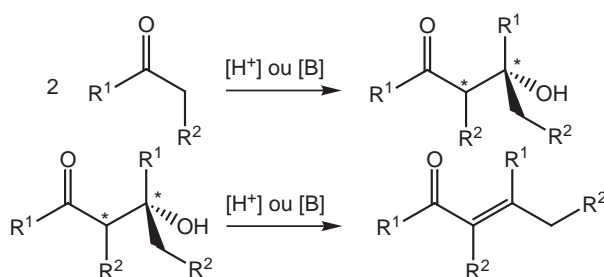


FIG. 6.38 – Bilan des réactions d'aldolisation/cétole et de crotonisation.

Ces réactions permettent d'accéder à des espèces chimiques bifonctionnelles. Lorsque le dérivé carbonyle est un aldéhyde ($R^1 = H$), la réaction s'appelle une aldolisation, et l'adduit formé un aldol. Lorsque le dérivé carbonyle est une cétone ($R^1 = \text{radical hydrogénocarboné}$), la réaction s'appelle une cétole, et l'adduit formé un cétole.

Dans de nombreuses situations, les aldols et les cétoles formés se déshydratent pour fournir les dérivés carbonyles α,β -éthyléniques correspondants. Ces réactions sont appelées crotonisations. Elles sont réalisées en présence de quantités catalytiques d'acide ou de base.

Les réactions d'aldolisation, de cétole et de crotonisation posent de redoutables problèmes de régio- et de stéréosélectivité.

Il est possible de réaliser des aldolisations et des cétolisations croisées impliquant le couplage de deux dérivés carbonyles distincts C_1 et C_2 . Dans le cas le plus général, on peut former quatre produits de couplage dans ces conditions ($C_1 + C_1$, $C_1 + C_2$, $C_2 + C_1$, $C_2 + C_2$). Quoique les aldéhydes soient plus réactifs que les cétones ce qui détermine une certaine sélectivité, il s'agit de conditions opératoires déterminant le plus souvent l'obtention de mélanges. On réserve le plus souvent ces réactions croisées aux cas où l'un des deux dérivés carbonyles n'est pas énolisable ($PhCHO$ par exemple ; Figure 6.39).

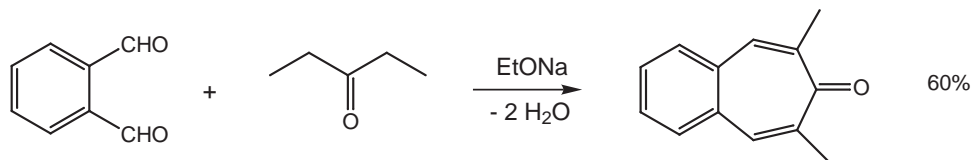


FIG. 6.39 – Exemple de réaction d'aldolisation croisée.

Aldolisation et cétolisation peuvent être catalysées par les acides et les bases (Figures 6.40 et 6.41).

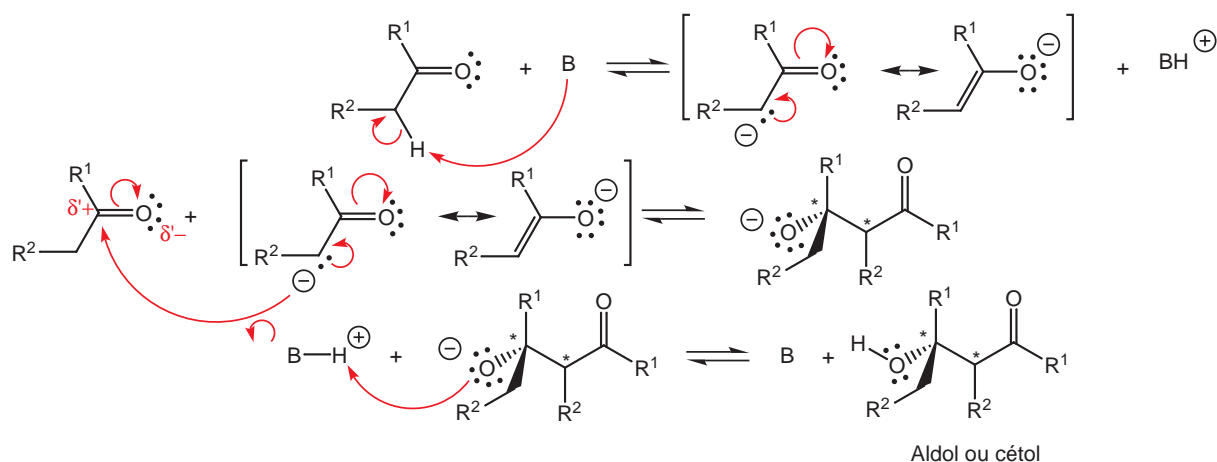


FIG. 6.40 – Catalyse basique. Première étape : Déprotonation du dérivé carbonyle ; Deuxième étape : Attaque nucléophile de l'énolate sur le dérivé carbonyle ; Troisième étape : Réaction acido-basique.

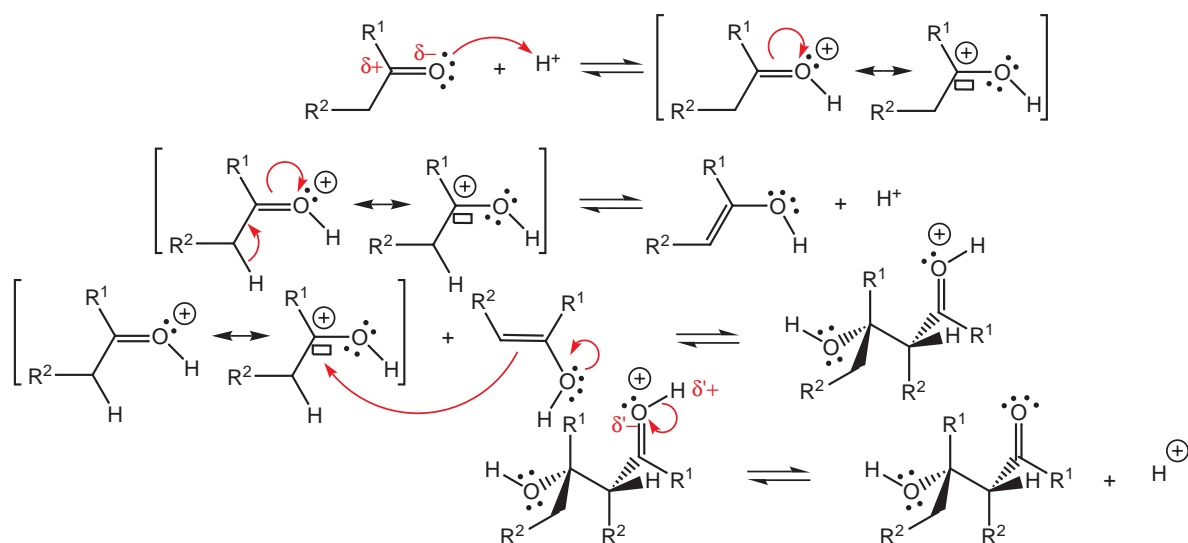


FIG. 6.41 – Catalyse acide. Première étape : Protonation du dérivé carbonyle ; Deuxième étape : Elimination d'un proton ; Troisième étape : Attaque nucléophile de l'énol sur l'énol protoné ; Quatrième étape : Déprotonation de l'adduit.

Dans certaines conditions, la crotonisation se manifeste (Figures 6.42 et 6.43).

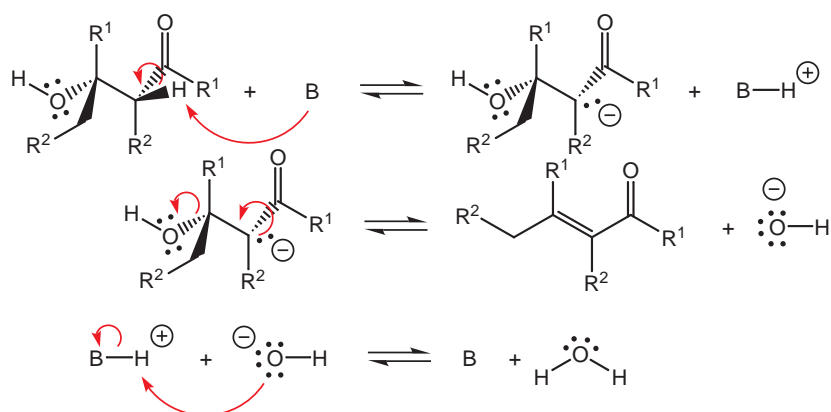


FIG. 6.42 – Catalyse basique. Première étape : Réaction acido-basique; Deuxième étape : Elimination intramoléculaire du groupe hydroxyle; Troisième étape : Régénération de la base.

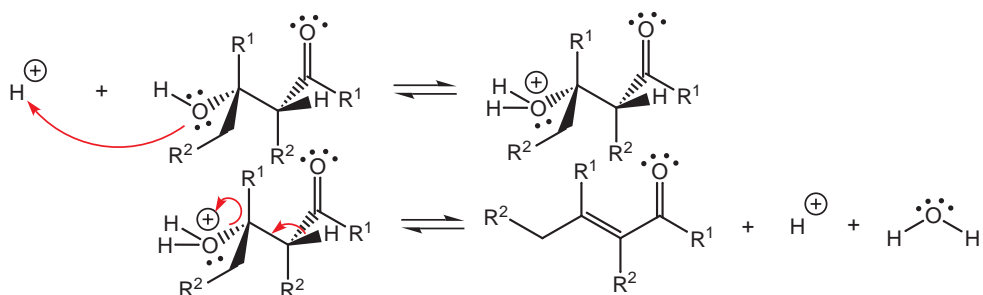


FIG. 6.43 – Catalyse acide. Première étape : Protonation de l'adduit; Seconde étape : Elimination intramoléculaire d'eau et régénération du proton.

Chapitre 7

Les fonctions trivalentes

7.1 Définitions

Les fonctions trivalentes représentent la famille des acides carboxyliques et de leurs dérivés.

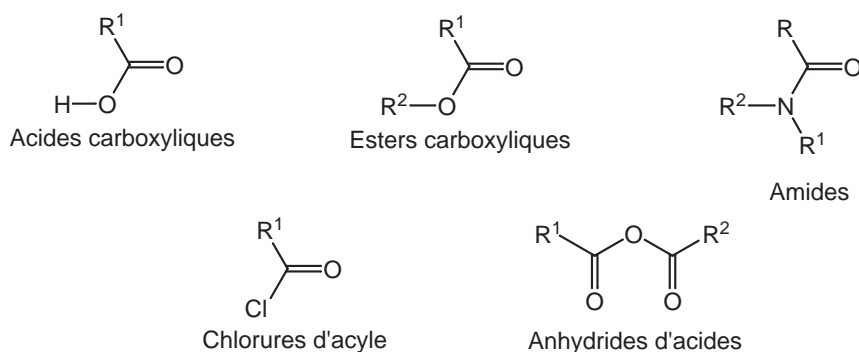


FIG. 7.1 – Les fonctions trivalentes.

La plupart d'entre elles obéissent à la structure générique du groupe carboxyle : où X désigne un atome ou un groupe d'atomes possédant un fort pouvoir inductif attracteur.

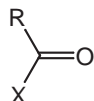


FIG. 7.2 – Structure générique de la majorité des fonctions trivalentes. On distingue trois catégories d'amides en spécifiant, tout comme pour la classification des amines, le nombre d'atomes d'hydrogène liés à l'atome d'azote. L'amide est primaire lorsque $R^1 = R^2 = H$, secondaire lorsque seul l'un des radicaux R^1 ou R^2 est un atome d'hydrogène, et tertiaire lorsque les deux radicaux R^1 et R^2 sont distincts d'un atome d'hydrogène.

Il existe une autre fonction trivalente, les nitriles, d'intérêt essentiellement synthétique.

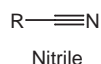


FIG. 7.3 – Structure générique des nitriles.

Les acides carboxyliques, les esters carboxyliques et les amides sont abondamment représentées dans la nature. En revanche, les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acide sont des molécules d'intérêt synthétique dans lesquelles le groupe carboxyle est particulièrement réactif. Du point de vue biochimique, il existe de nombreux dérivés possédant un rôle d'activation similaire vis-à-vis des attaques nucléophiles.

7.2 Propriétés physiques

Tout comme dans les alcènes et les dérivés carbonyles, l'environnement de l'atome de carbone de la fonction carboxyle est dans un environnement trigonal.



FIG. 7.4 – L'environnement géométrique de l'atome de carbone dans les fonctions trivalentes.

Tout comme dans les dérivés carbonyles, la liaison $C = O$ est très polarisée, en particulier le nuage π , fortement polarisable.

Les dérivés carboxylés sont des molécules organiques polaires. Les températures de changement d'état des fonctions trivalentes sont souvent les plus élevées dans l'ensemble des molécules organiques monofonctionnelles de masse moléculaire comparable. Cette caractéristique résulte du caractère dipolaire marqué du groupe carboxyle qui détermine de fortes interactions de type van der Waals, mais aussi de la possibilité de former des liaisons hydrogène de haute énergie (Figure 7.5). Les liaisons hydrogène entre groupes amide secondaire jouent un rôle

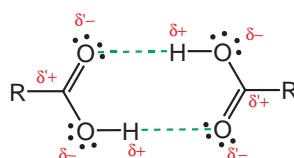


FIG. 7.5 – Dimère d'acide carboxylique maintenu par deux liaisons hydrogène.

essentiel dans le maintien de la structure secondaire des protéines.

7.3 Présentation générale de la réactivité des dérivés carboxylés

La réactivité du groupe carboxyle, gouvernée par la polarisation de la double liaison $C = O$, présente de nombreux traits communs avec celle des dérivés carbonyles ; les mécanismes débutent le plus souvent par une addition nucléophile sur l'atome de carbone du groupe carboxyle. Du fait du caractère mésomère donneur du groupe X (Figure 7.6), porteur d'au moins un doublet non liant, les dérivés carboxylés sont toutefois moins réactifs que les dérivés carbonyles vis-à-vis des attaques nucléophiles. Par ailleurs, ce caractère est à l'origine de la faible réactivité des amides parmi les dérivés carboxylés, l'azote étant l'atome le moins électronégatif des groupes X liés au groupe carbonyle $C = O$. Il explique aussi la forte réactivité des chlorures d'acyle, dans lesquels la résonance est moins favorisée (électronégativité élevée et nature des orbitales contenant les doublets non liants).

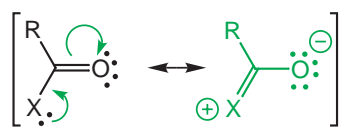


FIG. 7.6 – Illustration du caractère mésomère donneur du groupe X .

La présence d'un groupement partant X (trait commun avec les fonctions monovalentes) porté par l'atome de carbone du groupe carboxyle détermine le plus souvent une seconde étape au cours de laquelle le groupe X est éliminé (Figure 7.7). La réactivité du groupe carboxyle est ainsi dominée par des séquences addition/substitution. Tout comme avec les dérivés carbonyles, l'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène du groupe carboxyle confère aux dérivés carboxylés des propriétés basiques impliquées dans de multiples mécanismes.

Enfin, les dérivés carboxylés qui possèdent au moins un atome d'hydrogène en position α possèdent un caractère acide, tout comme les dérivés carbonyles.

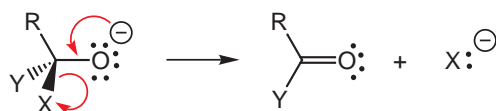


FIG. 7.7 – Illustration du caractère partant du groupe X.

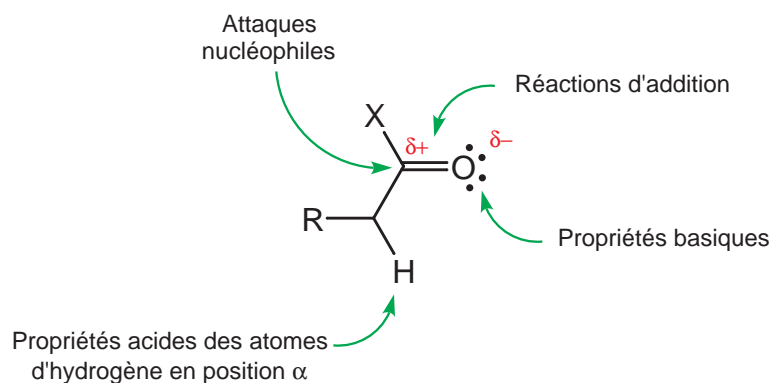


FIG. 7.8 – Présentation générale de la réactivité des dérivés carboxylés.

7.4 Propriétés acido-basiques des dérivés carboxylés

7.4.1 Propriétés acides des acides carboxyliques

Parmi les fonctions trivalentes, seule la fonction acide carboxylique présente des propriétés acides significantes. Le pK_a des acides carboxyliques en solution aqueuse à 298 K est d'environ 4-5. Cette acidité, considérablement



FIG. 7.9 – Réaction de dissociation d'un acide carboxylique.

plus grande que celle des alcools (le pK_a des alcools est d'environ 16-18), s'explique par la meilleure stabilisation de l'ion carboxylate, à la fois du fait de l'effet inductif (R donneur, déstabilisant pour les alcools, et le groupe carbonyle $C=O$, attracteur pour les acides carboxyliques), et de l'effet mésomère présent uniquement dans l'ion carboxylate.

Remarque Les ions carboxylates chargés sont plus solubles en solution aqueuse que les acides carboxyliques correspondants.

7.4.2 Propriétés basiques des amides

La présence d'un doublet non liant sur l'atome d'azote des amides est à l'origine de propriétés basiques associées à la réaction représentée sur la Figure 7.10. Contrairement aux amines, le doublet non liant de l'atome

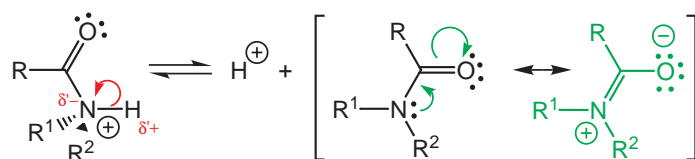


FIG. 7.10 – Réaction de protonation de l'atome d'azote d'une amide.

d'azote des amides est conjugué au groupe carbonyle. La stabilisation correspondante détermine à la fois la

planarité du système électronique conjugué de la liaison amide, ainsi que la très faible basicité de cette fonction (pK_a de l'amide protonée = -1). En réalité, la protonation s'effectue préférentiellement sur l'atome d'oxygène de la fonction amide; l'acide conjugué est en effet stabilisé par mésomérie (Figure 7.11).

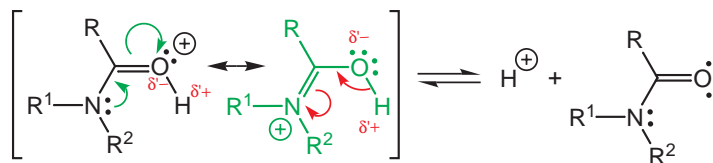


FIG. 7.11 – Réaction de protonation de l'atome d'oxygène d'une amide.

7.5 Additions nucléophiles sur les dérivés carboxylés

7.5.1 Réactions d'estérification/hydrolyse en milieu acide

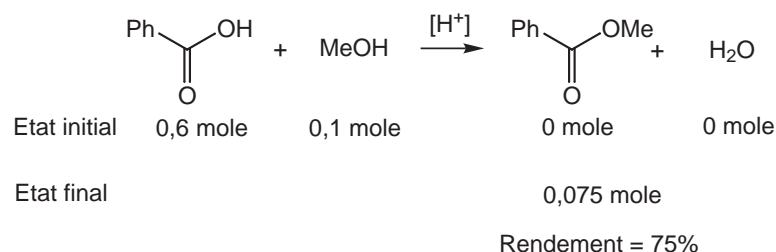


FIG. 7.12 – Estérification de l'acide benzoïque par le méthanol.

L'estérification implique la réaction d'un acide avec un alcool donnant un ester et se produisant avec élimination d'eau (et inversement dans le cas de l'hydrolyse). Elles sont catalysées par les acides. Les transformations associées sont généralement lentes et incomplètes. Pour effectuer l'estérification, l'excès d'un réactif (le plus souvent l'alcool), ou l'élimination de l'eau produite permettent toutefois d'obtenir des rendements satisfaisants.

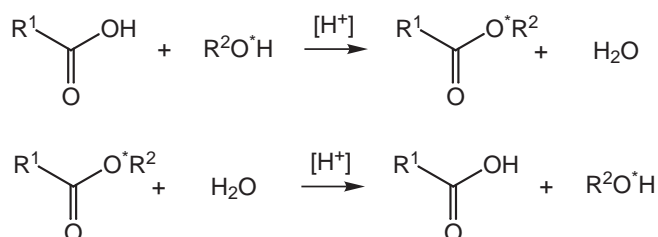


FIG. 7.13 – Estérification des acides carboxyliques. Les astérisques précisent les sites d'introduction des atomes d'oxygène ^{18}O (*vide infra*).

Le marquage de l'alcool par l'oxygène ^{18}O , associé à une analyse par spectrométrie de masse, permettent de démontrer que l'atome d'oxygène appartenant à l'alcool se retrouve finalement dans la molécule d'ester, et non dans la molécule d'eau.

Estérification et hydrolyse en milieu acide s'effectuent selon des mécanismes identiques, lus en sens inverse (Figure 7.14).

7.5.2 Hydrolyse des amides et des nitriles en milieu acide

L'hydrolyse en milieu acide des amides et des nitriles fournit elle-aussi les acides carboxyliques correspondants.

Ces hydrolyses suivent un mécanisme voisin de l'hydrolyse des esters (Figures 7.16 et 7.17).

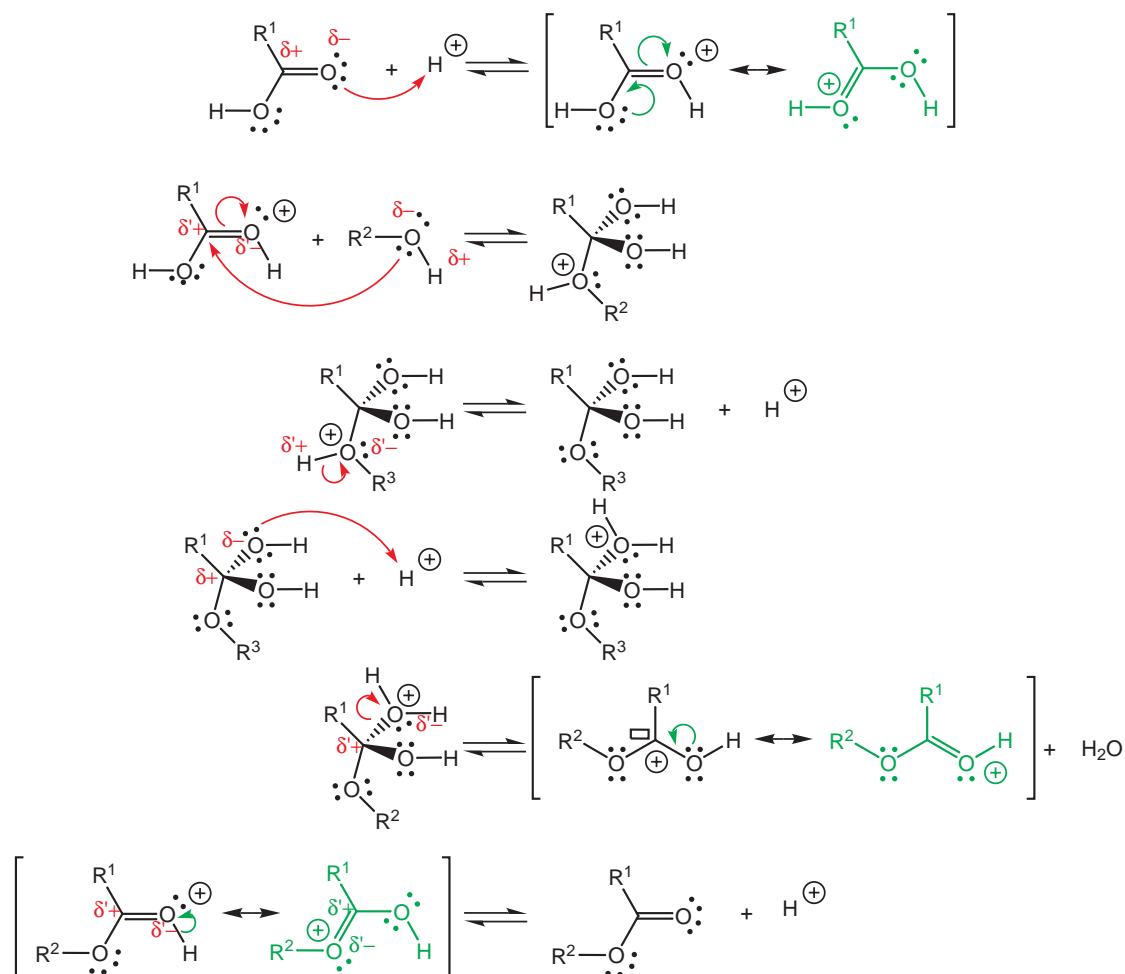


FIG. 7.14 – Mécanisme d'esterification des acides carboxyliques. Première étape : protonation de l'atome d'oxygène appartenant à la double liaison ; Deuxième étape : attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation formé ; Troisième étape : déprotonation ; Quatrième étape : protonation ; Cinquième étape : élimination intramoléculaire d'eau ; Sixième étape : déprotonation.

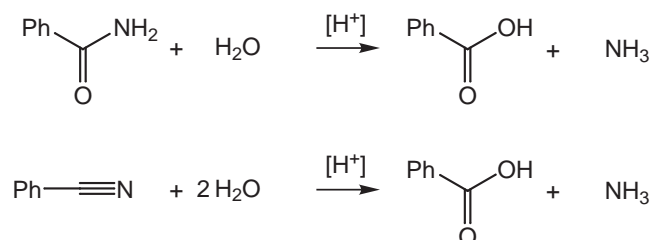


FIG. 7.15 – Hydrolyse de la benzamide et du benzonitrile en milieu acide. L'ammoniac formé se protone dans les conditions acides utilisées.

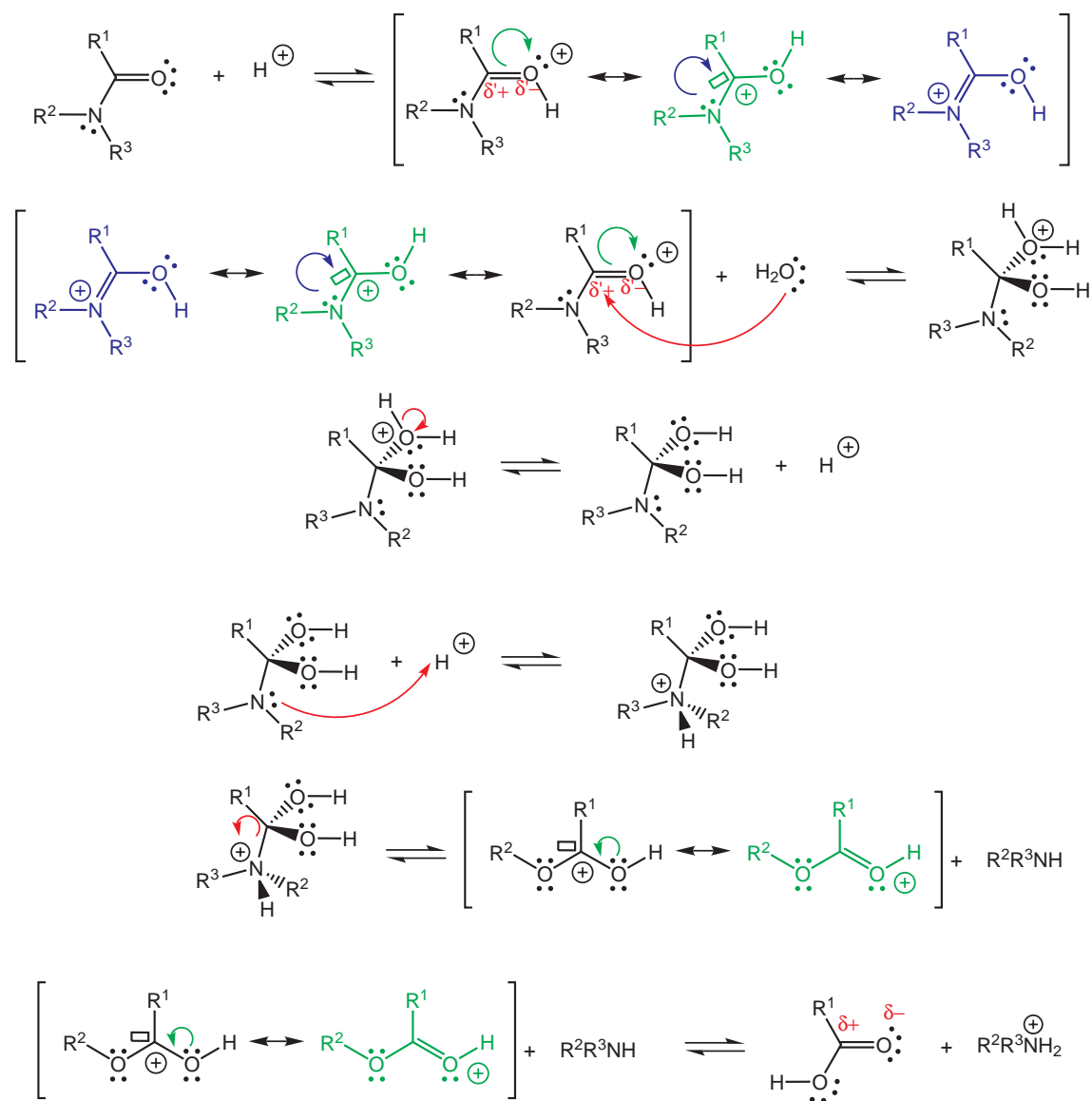


FIG. 7.16 – Mécanisme d'hydrolyse des amides. Il n'est pas facile de former une amide par réaction directe d'un acide carboxylique avec une amine du fait de la réaction acido-basique aboutissant à la formation d'un carboxylate d'ammonium. Il est cependant parfois possible d'observer cette réaction à l'état solide.

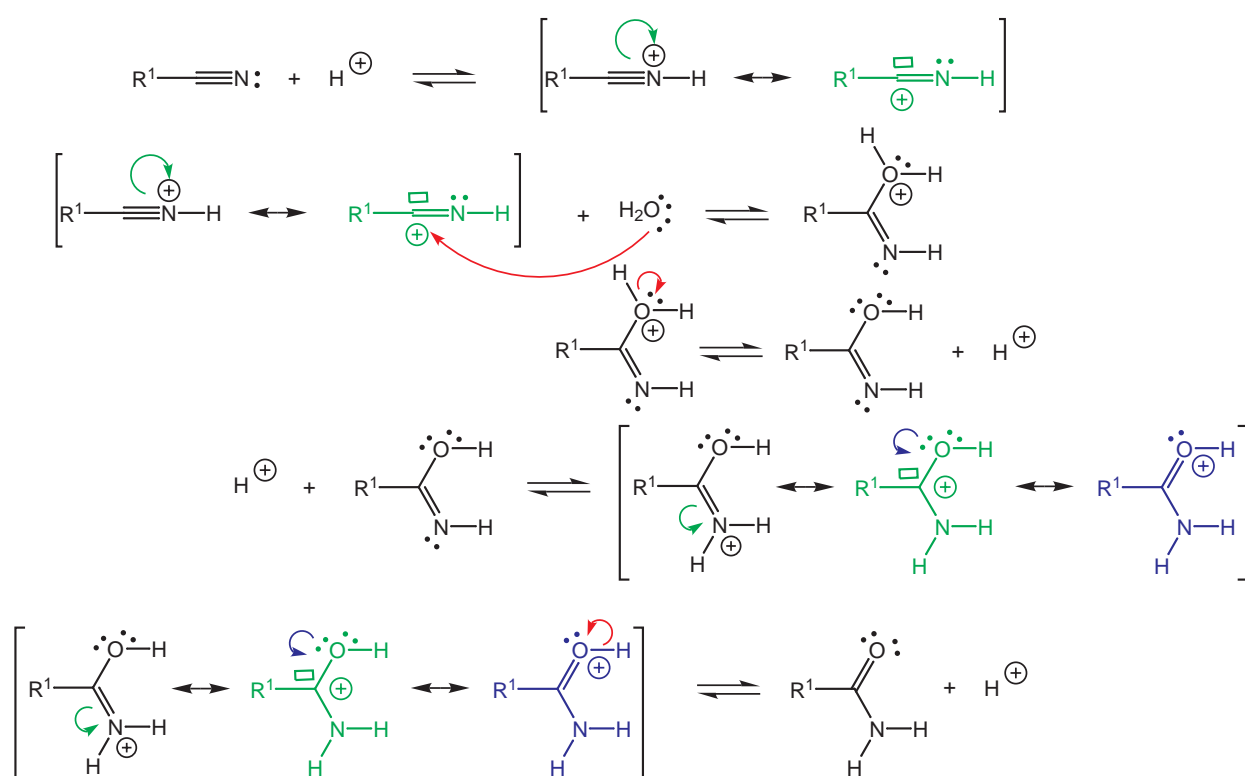


FIG. 7.17 – Mécanisme d'hydrolyse des nitriles en amides. Selon les conditions opératoires, l'hydrolyse peut se poursuivre suivant le mécanisme décrit à la Figure précédente.

7.5.3 Hydrolyse des esters et des amides en milieu basique

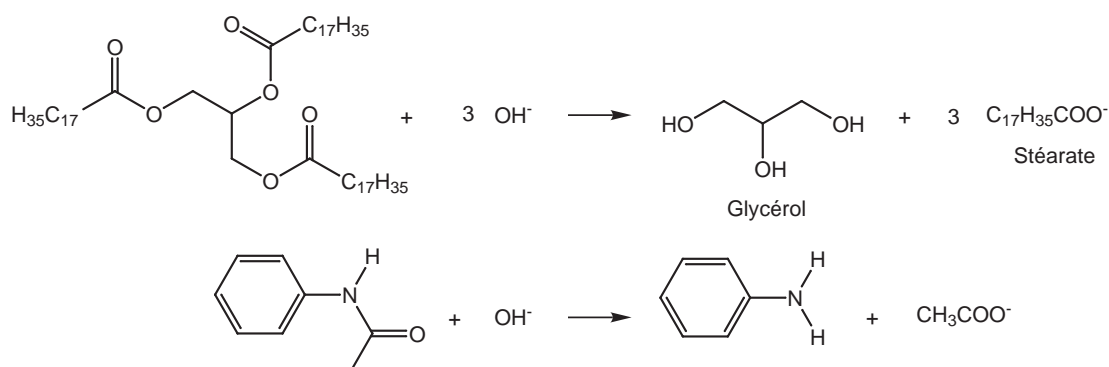


FIG. 7.18 – Saponification du triester stéarique du glycérol et de l'acétanilide.



FIG. 7.19 – Bilan de l'hydrolyse des esters et des amides en milieu basique.

Dans le cas des esters ($\text{Z} = \text{O}$), la saponification est l'hydrolyse réalisée en milieu basique. Compte tenu de l'acidité des acides carboxyliques, la saponification est totale. Elle fournit les carboxylates qui possèdent une activité détergente lorsque le radical hydrogénocarboné de la chaîne est suffisamment long (synthèse industrielle : obtention des savons par hydrolyse des triglycérides).

Comme dans le cas de la réaction d'estérification, les études de marquage isotopique ont permis de démontrer que l'alcool emporte avec lui l'atome d'oxygène lié au groupe R^2 de l'ester.

Dans le cas des amides ($\text{Z} = \text{NH}$ ou NR), l'hydrolyse est elle-aussi totale pour les mêmes raisons que la saponification. Elle est cependant plus difficile à réaliser ; les amides sont beaucoup moins réactives que les esters vis-à-vis des attaques nucléophiles.

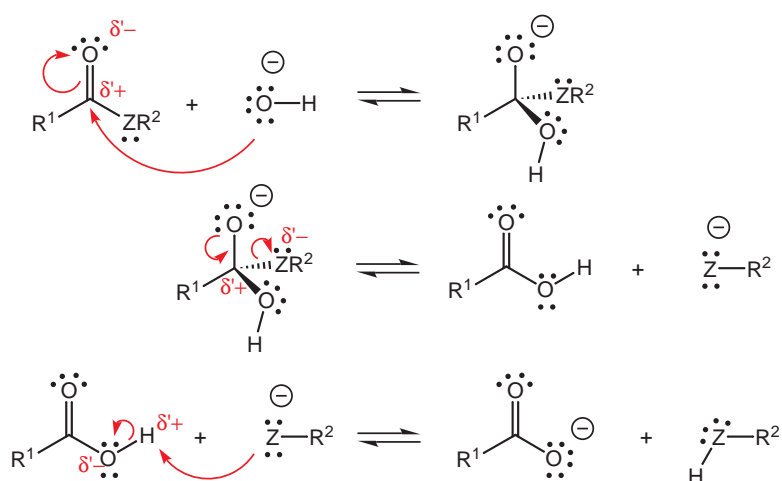


FIG. 7.20 – Mécanisme de l'hydrolyse des esters et des amides en milieu basique. Première étape : attaque nucléophile de l'ion hydroxyde sur l'ester ou l'amide ; Deuxième étape : élimination de l'ion alcoolate ou amidure ; Troisième étape : réaction acido-basique (éventuellement médiée par le solvant).

7.5.4 Réaction de transestérification en milieu acide

Il s'agit de la réaction d'un ester avec un alcool donnant un autre ester avec élimination d'alcool. Elle est catalysée par les acides. L'excès d'alcool réactif est généralement utilisé pour obtenir une conversion complète.

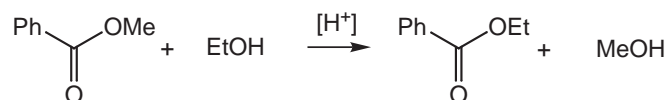


FIG. 7.21 – Transtestérification du benzoate de méthyle par l'éthanol.

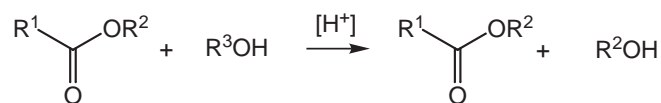


FIG. 7.22 – Bilan des transtestérifications d'esters carboxyliques en milieu acide.

Le mécanisme est similaire à celui de l'hydrolyse des esters carboxyliques en milieu acide (Figure 7.23).

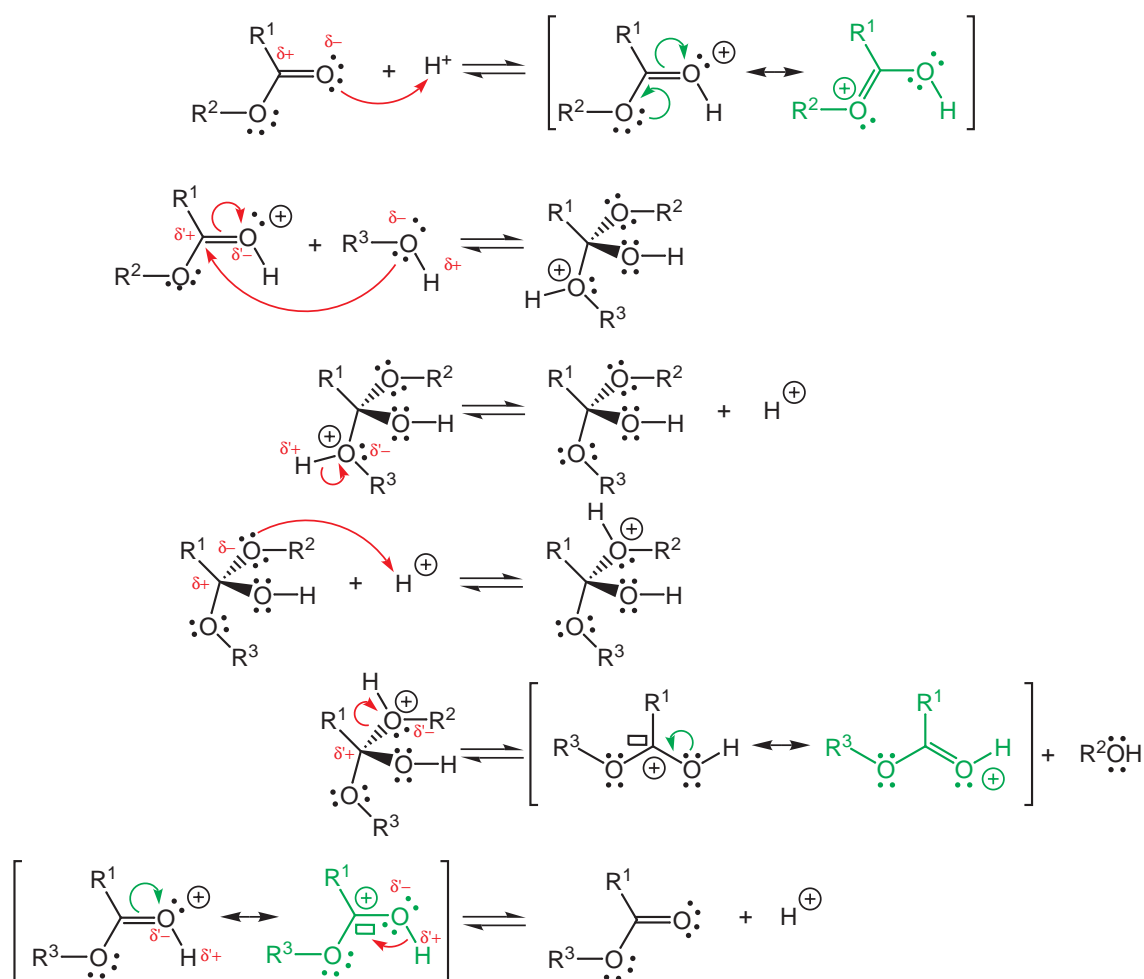


FIG. 7.23 – Mécanisme des transtestérifications d'esters carboxyliques en milieu acide. Première étape : protonation de l'atome d'oxygène appartenant à la double liaison ; Deuxième étape : attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation formé ; Troisième étape : déprotonation ; Quatrième étape : protonation ; Cinquième étape : élimination intramoléculaire d'alcool ; Sixième étape : déprotonation.

7.5.5 Transtestérification des esters en milieu basique

Il s'agit du même type de bilan que lors de la saponification des esters (Figure 7.25). Il est nécessaire de travailler dans des conditions anhydres afin d'éviter la saponification.

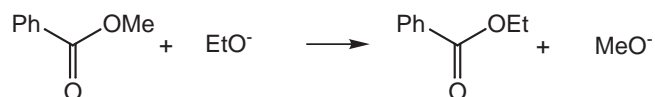


FIG. 7.24 – Transestérification du benzoate de méthyle par l'ion éthylate.

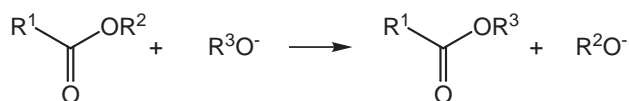


FIG. 7.25 – Bilan des transestérifications d'esters carboxyliques en milieu basique.

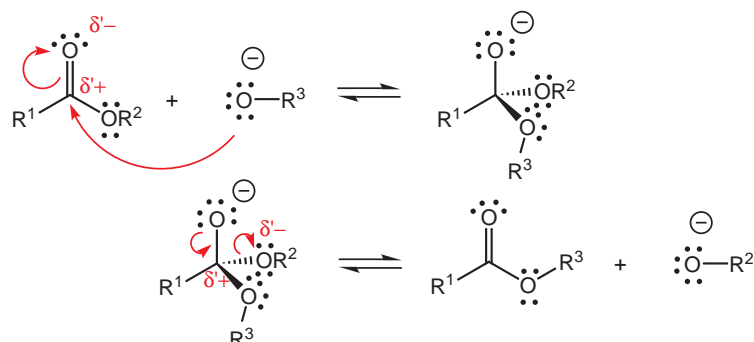


FIG. 7.26 – Mécanisme des transestérifications d'esters carboxyliques en milieu basique. Première étape : attaque nucléophile de l'ion alcoolate sur l'ester ; Deuxième étape : élimination de l'ion alcoolate.

7.5.6 Réaction des alcools et des amines avec les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides

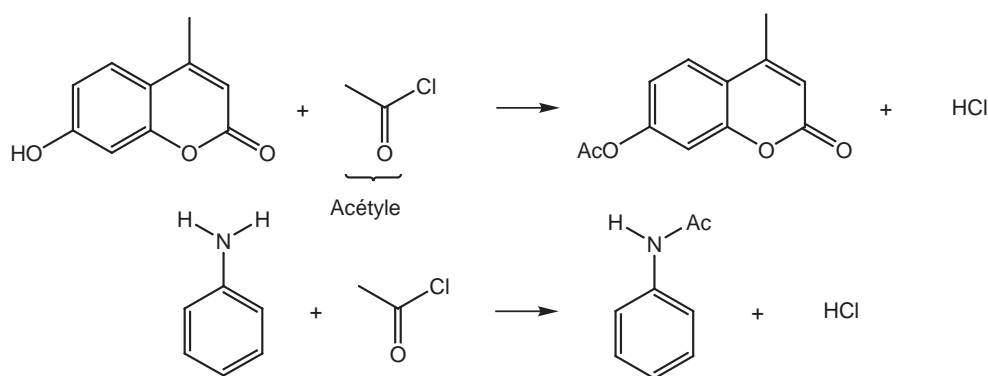


FIG. 7.27 – Acylation du groupe phénol d'une coumarine et de l'aniline par le chlorure d'acétyle.

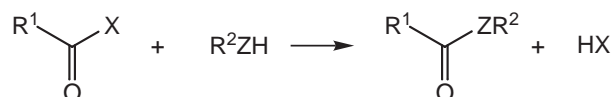


FIG. 7.28 – Bilan de la réaction des alcools et des amines avec les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides.

La réaction des alcools ($Z = \text{O}$) ou des amines primaires et secondaires ($Z = \text{NH}$ ou NR) avec les chlorures d'acyle ($X = \text{Cl}$) et les anhydrides d'acides ($X = \text{OCOR}^3$) permet d'effectuer des conversions rapides et quantitatives menant respectivement à des esters et à des amides (Figures 7.27 et 7.28). Les ions chlorure et carboxylate sont à la fois plus attracteurs, donc activateurs vis-à-vis des attaques nucléophiles, et meilleurs nucléofuges que les alcoolates. Les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides sont ainsi plus réactifs que les

esters carboxyliques.

Remarque À partir des acides carboxyliques, les chlorures d'acyle sont préparés à l'aide d'un agent chlorurant tel que le chlorure de thionyle et les anhydrides d'acide par utilisation d'un réactif déshydratant tel que l'anhydride phosphorique.



FIG. 7.29 – Préparation des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acides.

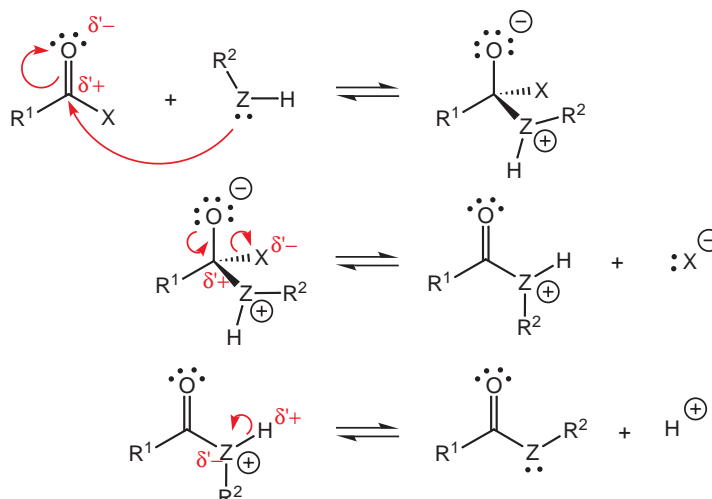


FIG. 7.30 – Mécanisme de la réaction des alcools et des amines avec les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides. Première étape : attaque nucléophile de l'alcool ou de l'amine sur le chlorure d'acyle ou l'anhydride d'acide ; Deuxième étape : élimination de l'ion halogénure ou carboxylate ; Troisième étape : déprotonation.

Remarque On ajoute souvent une amine tertiaire telle que la pyridine pour réaliser ces transformations (Figure 7.31).

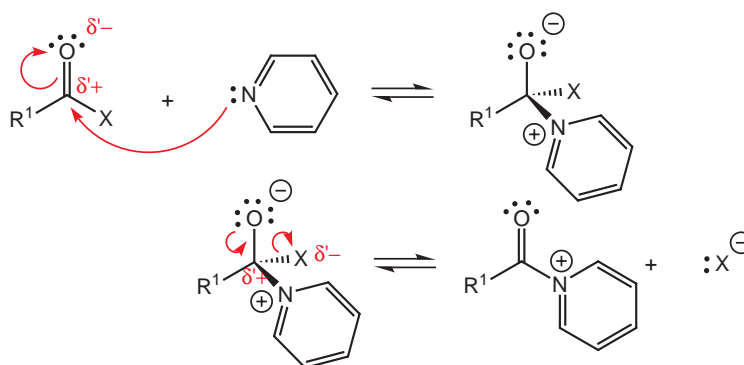


FIG. 7.31 – Les amines tertiaires catalyseurs nucléophiles et bases. La pyridine joue ici un double rôle : i) elle réalise une catalyse nucléophile par formation d'un acylpyridinium intermédiaire plus réactif que le réactif initial RCOX . Première étape : attaque nucléophile de la pyridine sur le chlorure d'acyle ou l'anhydride d'acide ; Deuxième étape : élimination de l'ion halogénure ou carboxylate avec formation de l'acylpyridinium. Elle piège aussi l'acide formé lors de la réaction. Ce rôle est essentiel dans le cas des réactions impliquant des amines. En son absence, une partie importante (jusqu'à la moitié!) de l'amine ne réagit pas avec le dérivé carboxylé mais réagit avec l'acide formé.

7.5.7 Attaque des organo-magnésiens sur les esters carboxyliques

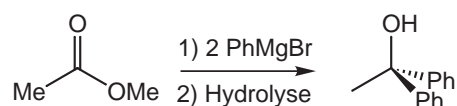


FIG. 7.32 – Réaction du bromure de phényle magnésium sur l'acétate de méthyle.

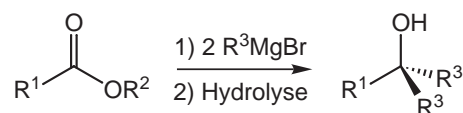


FIG. 7.33 – L'action des organo-magnésiens sur les esters carboxyliques permet d'accéder à des alcools tertiaires.

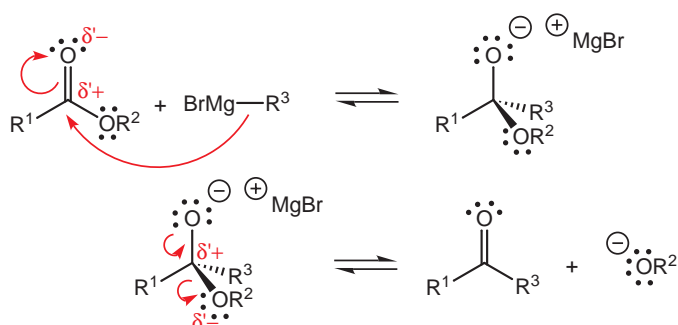


FIG. 7.34 – Mécanisme de réaction des organo-magnésiens sur les esters carboxyliques. Première étape : attaque nucléophile de l'organométallique sur le site électrophile du groupe carboxyle ; Deuxième étape : élimination de l'alcoolate. L'attaque nucléophile de la seconde molécule d'organométallique sur la cétone formée, plus réactive que l'ester initial, s'effectue ensuite selon le mécanisme vu au paragraphe 6.4.2 de la partie II.

Remarque Les organo-magnésiens réagissent de façon similaire avec le dioxyde de carbone pour donner des acides carboxyliques (Figures 7.35 et 7.36).



FIG. 7.35 – L'action des organo-magnésiens sur le dioxyde de carbone permet d'accéder aux acides carboxyliques.

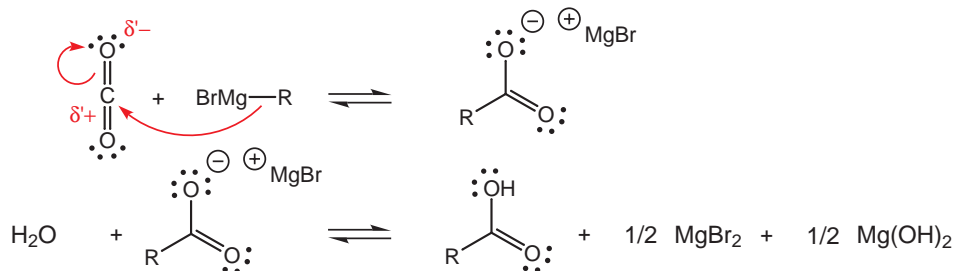


FIG. 7.36 – Mécanisme de réaction des organo-magnésiens sur le dioxyde de carbone. Première étape : attaque nucléophile de l'organométallique sur le site électrophile du dioxyde de carbone ; Deuxième étape : réaction acido-basique.

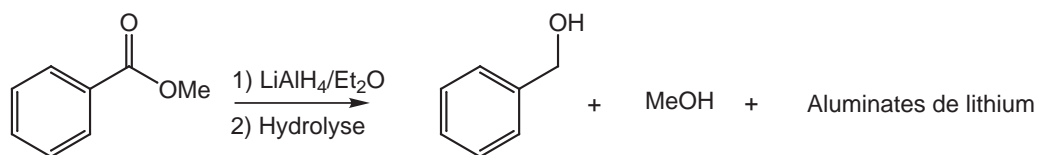


FIG. 7.37 – Réduction du benzoate de méthyle par le tétrahydroaluminure de lithium.

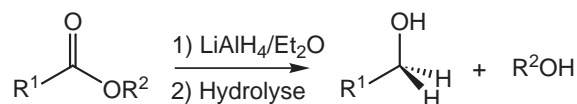


FIG. 7.38 – Au bilan, la réaction des esters carboxyliques avec le tétrahydroaluminure de lithium fournit des alcools primaires après hydrolyse.

7.5.8 Réduction des esters carboxyliques par le tétrahydroaluminure de lithium

Le mécanisme de la réduction des esters carboxyliques par le tétrahydroaluminure de lithium permet de rencontrer un exemple de catalyse par un acide de Lewis autre que le proton (Figures 7.37, 7.38 et 7.39).

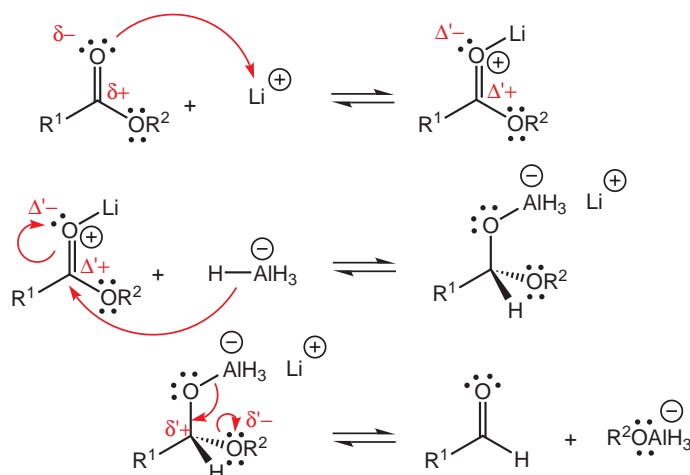


FIG. 7.39 – Mécanisme de la réduction des esters carboxyliques par le tétrahydroaluminure de lithium. Première étape : Réaction acide-base généralisée sur le site basique du groupe carbonyle; Deuxième étape : Attaque nucléophile de l'ion hydruure mixte sur le groupe carbonyle activé; Troisième étape : élimination de l'alcoolate. La réduction de l'aldéhyde formé s'effectue ensuite selon le mécanisme vu au paragraphe 6.4.3 de la partie II.

7.5.9 Réduction des amides par le tétrahydroaluminure de lithium

Le mécanisme de la réduction des amides par le tétrahydroaluminure de lithium présente des traits communs avec celle des esters carboxyliques. On obtient intermédiairement une imine. Celle-ci est stable dans les conditions anhydres utilisées lors de la réduction et c'est donc elle qui subit la seconde étape de réduction aboutissant à la formation d'un amidure (Figure 7.42).

7.6 Réactions impliquant la mobilité d'atomes d'hydrogène portés en position α du groupe carbonyle

Tout comme les dérivés carbonylés, les dérivés carboxylés possédant au moins un atome d'hydrogène en position α du groupe carbonyle sont significativement acides. C'est en particulier le cas des esters carboxyliques (Figure 7.43).

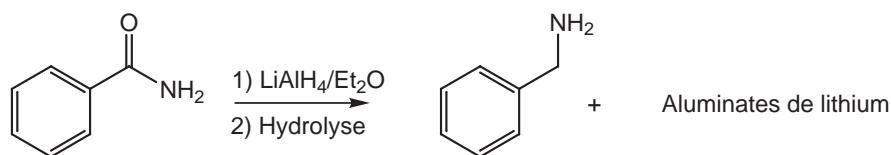


FIG. 7.40 – Réduction de la benzamide par le tétrahydroaluminure de lithium.

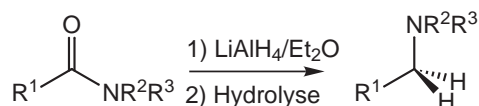


FIG. 7.41 – Au bilan, la réaction des amides avec le tétrahydroaluminure de lithium fournit des amines après hydrolyse.

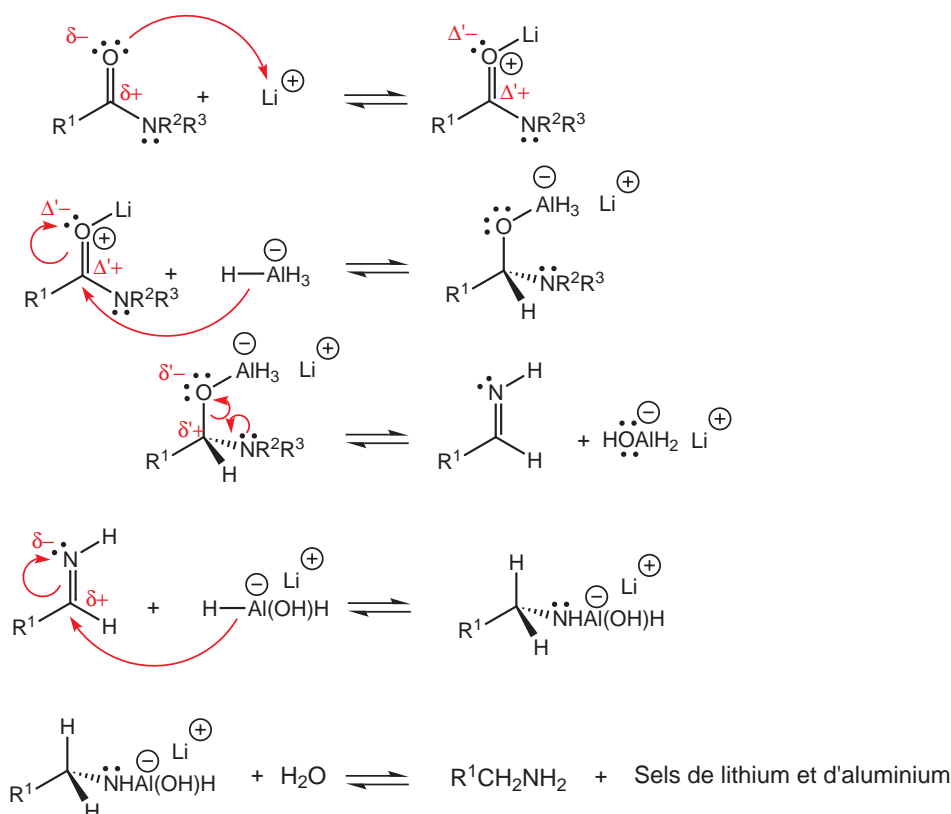
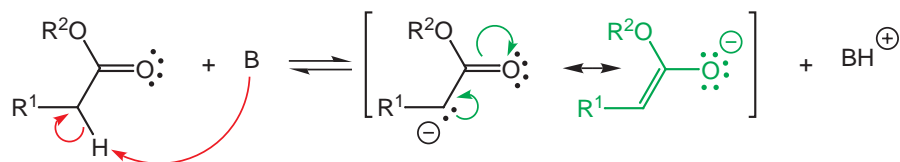


FIG. 7.42 – Mécanisme de la réduction des amides par le tétrahydroaluminure de lithium.


 FIG. 7.43 – Les protons situés en position α du groupe carbonyle sont acides.

7.6.1 Réactions impliquant la mobilité d'un atome d'hydrogène en α du carboxyle

Il s'agit d'une catégorie de réactions fortement apparentées aux réactions d'aldolisation/cétolisation des dérivés carbonylés. La réaction d'un ester carboxylique sur lui-même fournit un céto-ester.

Cette réaction de condensation (condensation de Claisen, encore appelée condensation de Dieckmann lorsqu'elle aboutit à la formation d'un cycle) est souvent employée pour créer des liaisons carbone-carbone.

Dans les conditions de réaction employées, on obtient la base conjuguée du céto-ester à l'issue de la trans-

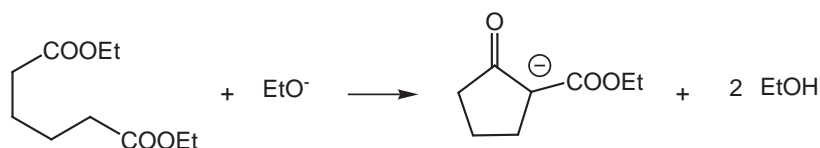


FIG. 7.44 – Réaction de cyclisation de l'adipate d'éthyle.

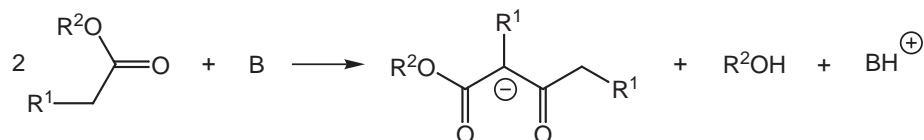


FIG. 7.45 – Réaction de condensation entre molécules d'ester carboxylique en milieu basique.

formation. Elle est en effet fortement stabilisée par effet mésomère de sorte que le pK_a des cétoesters, environ égal à 11, est plus faible que celui des alcools par exemple (Figure 7.46). La condensation de Claisen nécessite

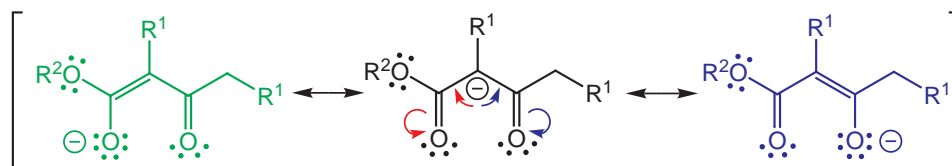


FIG. 7.46 – Formes mésomères de la base conjuguée d'un céto-ester.

ainsi une quantité stoechiométrique de base, contrairement aux réactions de cétolisation/acétalisation.

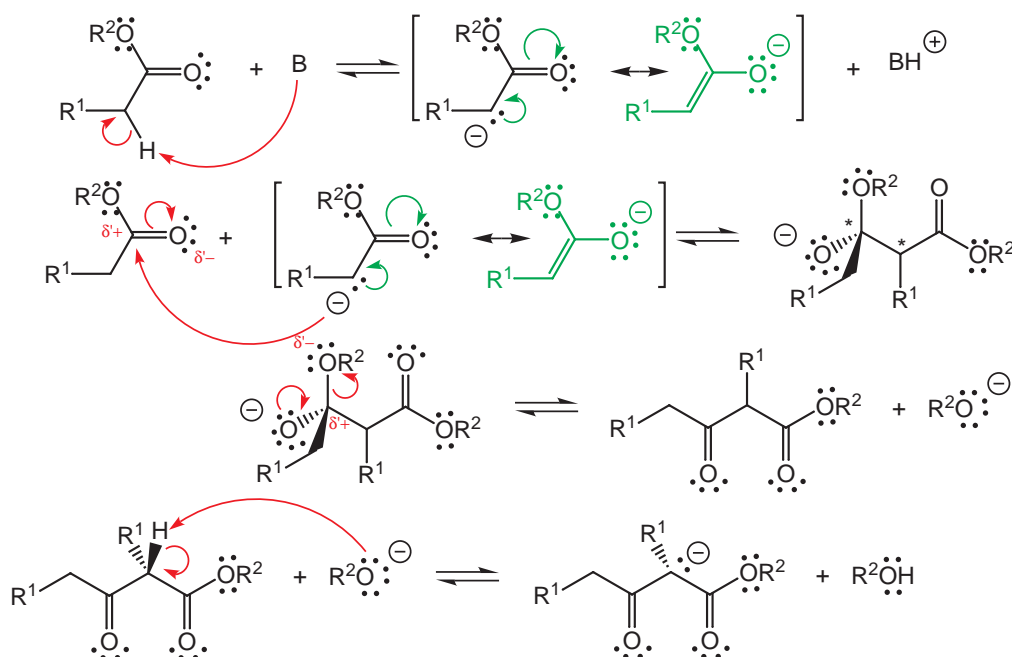


FIG. 7.47 – Mécanisme de la réaction de condensation entre molécules d'esters carboxyliques en milieu basique. Première étape : déprotonation de l'ester carboxylique; Deuxième étape : attaque nucléophile de l'énolate sur l'ester carboxylique; Troisième étape : élimination intramoléculaire de l'alcoolate; Quatrième étape : réaction acido-basique (éventuellement médiée par le solvant).

7.6.2 Décarboxylation des acides carboxyliques

Dans certains acides, il est possible d'observer des réactions de décarboxylation, tant en milieu acide qu'en milieu basique.

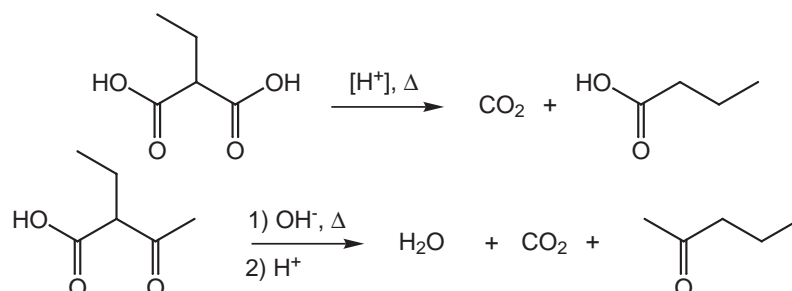


FIG. 7.48 – Décarboxylation de l'acide éthyl-malonique en milieu acide et d'un céto-ester en milieu basique.

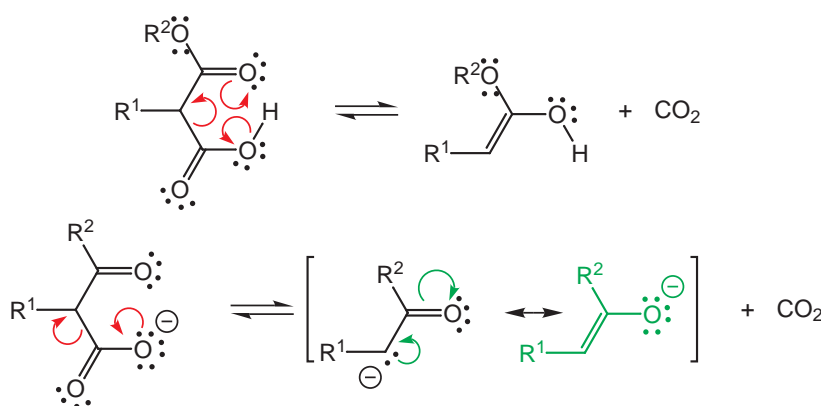


FIG. 7.49 – L'étape clef du mécanisme de la décarboxylation d'un acide carboxylique est l'élimination du dioxyde de carbone dont le dégagement provoque un déplacement d'équilibre. En milieu acide, la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire facilite l'élimination. En milieu basique, c'est la stabilisation de l'anion résultant de l'élimination qui favorise la décarboxylation.

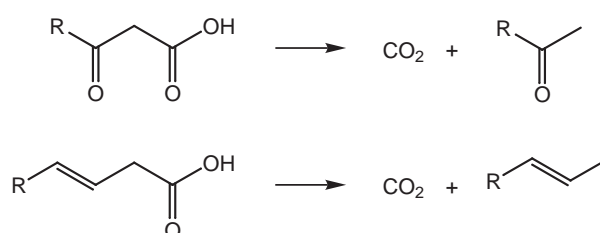


FIG. 7.50 – En milieu basique, les décarboxylations peuvent se produire dès que l'anion résultant de l'élimination intramoléculaire de dioxyde de carbone est fortement stabilisé.

Annexe A

Raisonner à l'aide de diagrammes d'énergie en chimie organique

En chimie organique, on utilise très souvent des diagrammes d'énergie lorsqu'il s'agit d'évaluer l'influence de facteurs expérimentaux sur les aspects thermodynamique et cinétique d'une réaction.

A.1 Notion de diagramme d'énergie

Toute réaction chimique est assimilable à une redistribution d'électrons entre les noyaux des atomes impliqués dans la réaction. Dans un mécanisme SN2 par exemple (Figure A.1), le doublet non liant initialement localisé sur le nucléophile Y^- est responsable de la formation de la liaison $Y-C$, les deux électrons de la liaison $C-X$ se retrouvent finalement portés comme doublet non liant par le nucléofuge X^- . Cette réorganisation est associée à des changements de géométrie qui provoquent des distorsions moléculaires : une barrière d'activation est associée au passage des réactifs aux produits (et *vice versa*). Lorsque la réaction a lieu dans un solvant, il y a lieu de tenir compte de la réorganisation du cortège de solvation qui intervient lors de la réaction chimique : réactifs et produits ne sont pas en effet solvatés de la même manière.

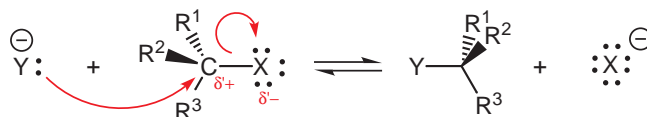


FIG. A.1 – Le mécanisme SN2 de substitution nucléophile sur un dérivé halogéné.

Considérons l'ensemble des atomes impliqués dans la réaction chimique. Dans le cas de la SN2, il s'agit des atomes du dérivé halogéné, du nucléophile et des molécules de solvant impliquées dans le cortège de solvation. Les états \mathcal{R} ="Réactifs" (RX , Y^- , n molécules de solvant) et \mathcal{P} ="Produits" (RY , X^- , n molécules de solvant) constituent deux minima locaux d'énergie libre vis-à-vis des déformations moléculaires. Toute distorsion des états \mathcal{R} et \mathcal{P} les éloigne de leurs minima $CR_{\mathcal{R}}^{eq}$ et $CR_{\mathcal{P}}^{eq}$ en introduisant le mode de déformation impliqué dans la réaction chimique considérée, appelé coordonnée réactionnelle et noté CR . En première approximation, on peut considérer que la réponse de chacun de ces états vis-à-vis d'un certain type de distorsion (élongation de liaison, rotation autour d'une liaison, ...) est analogue à celle d'un ressort étiré : elle varie comme le carré de la distance à l'équilibre.¹ On peut ainsi écrire l'enthalpie libre standard de l'état des réactifs comme $G_{\mathcal{R}}^0(CR) = k_{\mathcal{R}}(CR - CR_{\mathcal{R}}^{eq})^2$ et celui des l'état des produits comme $G_{\mathcal{P}}^0(CR) = k_{\mathcal{P}}(CR - CR_{\mathcal{P}}^{eq})^2$. Au cours de la réaction chimique, l'enthalpie libre standard des atomes impliqués dans la réaction augmente tout d'abord de l'état des réactifs de coordonnées $(CR_{\mathcal{R}}^{eq}, G_{\mathcal{R}}^{0,eq})$ vers un maximum qui correspond à l'intersection des deux paraboles précédentes $G^0(CR)$: on atteint ainsi l'état de transition de coordonnées $(CR^{\ddagger}, G^{0,\ddagger})$. La variation d'enthalpie libre standard s'identifie ici à l'enthalpie libre standard d'activation de la réaction $\Delta_r G^{0,\ddagger}$. La réorganisation des atomes se poursuit ensuite et l'on redescend vers l'état des produits de coordonnées $(CR_{\mathcal{P}}^{eq}, G_{\mathcal{P}}^{0,eq})$ (Figure A.2).

¹ L'énergie potentielle E_p d'un ressort est égale à $k\Delta x^2$ où k désigne la constante de raideur et Δx l'allongement du ressort.

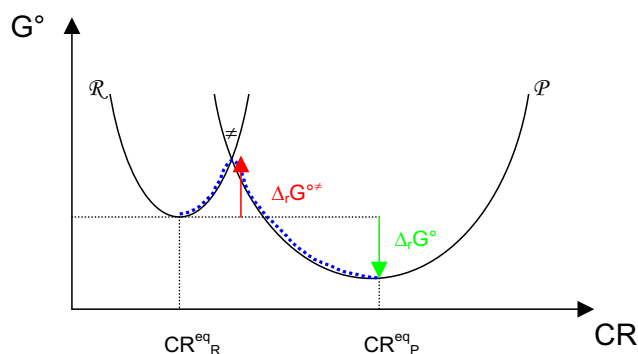


FIG. A.2 – Diagramme d'énergie libre associé à la réalisation d'une substitution nucléophile selon un mécanisme SN2.

A.2 Application à l'influence de paramètres sur la compétition SN1/SN2

Les diagrammes du type représenté sur la figure A.2 permettent de retrouver facilement certains résultats vus dans le paragraphe 2.1.4.

La figure A.3 analyse l'influence du nucléofuge dans le cas des substitutions nucléophiles obéissant à des mécanismes SN1 et SN2. Dans les deux cas, on constate que la stabilisation de X^- diminue la barrière d'activation : la réaction est d'autant plus rapide que X^- est meilleur nucléofuge.

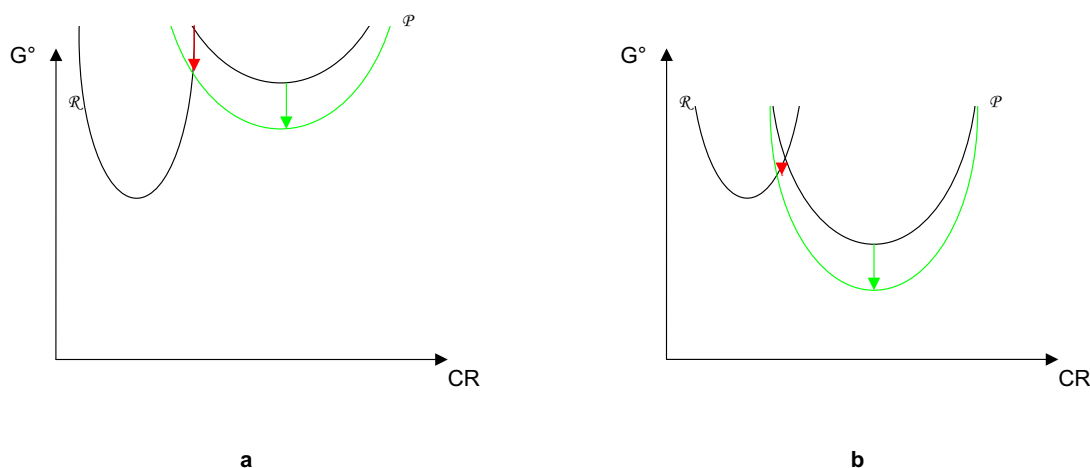


FIG. A.3 – Influence de la stabilisation du nucléofuge sur la cinétique d'une substitution nucléophile obéissant à un mécanisme SN1 (a) ou SN2 (b). Les états \mathcal{R} sont identiques en a et en b (RX , Y^- , n molécules de solvant). En revanche, l'état produit \mathcal{P} est distinct dans les deux situations envisagées. L'étape cinétiquement déterminante est la formation du carbocation lors d'une SN1; $\mathcal{P}=(R^+, X^-, Y^-, n \text{ molécules de solvant})$. Il est haut en énergie (un carbocation est instable) et la constante de raideur $k_{\mathcal{P}}$ est faible (l'encombrement stérique est faible en environnement trigonal de sorte que l'énergie ne varie pas beaucoup avec une déformation moléculaire amenant à adopter une géométrie tétraédrique). Dans le cas de la SN2, $\mathcal{P}=(RY, X^-, n \text{ molécules de solvant})$. Cet état est plus bas en énergie que dans la situation de la SN1. La constante de raideur $k_{\mathcal{P}}$ est en revanche plus grande que dans le cas précédent (l'encombrement stérique est plus important en environnement tétraédrique de sorte que l'énergie varie plus avec une déformation moléculaire amenant à adopter une géométrie bipyramide trigonale).

Ce même type de diagramme permet d'analyser l'influence de l'encombrement stérique. L'encombrement stérique ralentit les réactions de substitution nucléophile par l'augmentation de la hauteur des barrières d'activation. On constate par ailleurs que la SN1 devient favorisée vis-à-vis de la SN2 lorsque l'encombrement stérique autour de l'atome de carbone porteur de l'atome d'halogène X est très important (cas des dérivés halogénés tertiaires) (figure A.4).

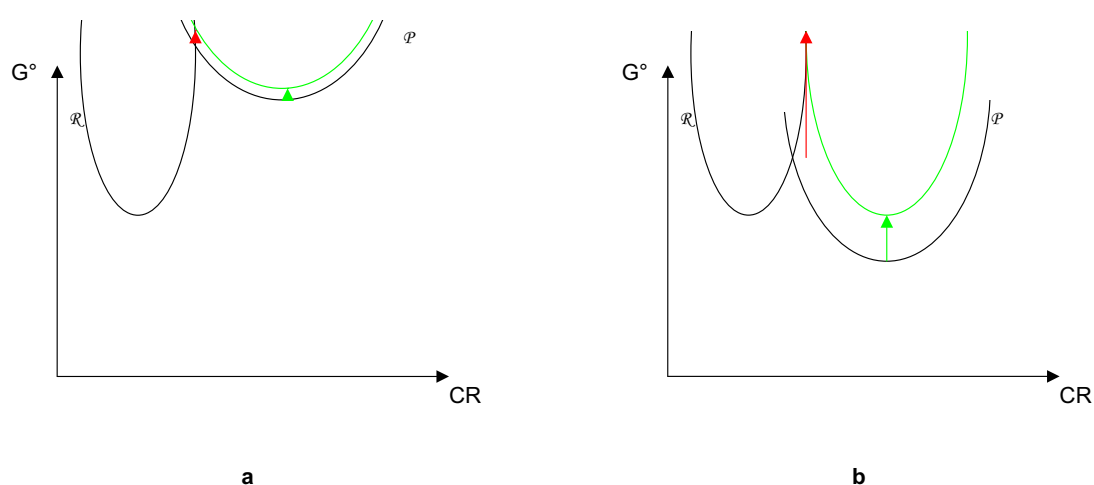


FIG. A.4 – Influence de l'encombrement stérique sur la cinétique et la nature du mécanisme d'une substitution nucléophile. Pour simplifier, on suppose ici que l'encombrement stérique n'affecte que les produits; le raisonnement complet mène au même résultat. L'augmentation de l'encombrement stérique déstabilise les produits d'autant plus que la congestion stérique y est importante. La déstabilisation est ainsi plus importante dans le cas de la SN2 (**b**; environnement tétraédrique dans RY) que dans celui de la SN1 (**a**; environnement trigonal dans le carbocation R^+). De même, l'augmentation de la constante de raideur k_P du fait de l'augmentation de l'encombrement stérique est plus importante dans le cas de la SN2 que dans celui de la SN1. On constate ainsi qu'il existe un seuil d'encombrement stérique au delà duquel l'enthalpie libre d'activation de la SN1 est plus faible que celle de la SN2.

Annexe B

Complément au chapitre 2 : Ouverture des époxydes

Les éther-oxydes, de formule générale ROR' , sont des espèces chimiques structuralement apparentées aux fonctions monovalentes (Figure B.1).

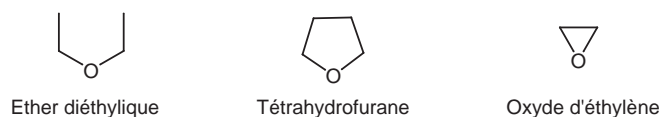


FIG. B.1 – Exemples d'éther-oxydes.

Les éther-oxydes sont cependant généralement peu réactifs (en absence de catalyse acide, faibles caractères nucléophile et électrophile comme les alcools, en revanche pas de proton acide). Cette relative inertie détermine leur utilisation en tant que solvants en chimie organique (éther diéthylique ou tétrahydrofurane par exemple).

Dans la famille des éther-oxydes, les époxydes, tels que l'oxyde d'éthylène, présentent une forte réactivité vis-à-vis des réactifs nucléophiles, liée à la tension du cycle à trois centres qui le définit. Cette caractéristique en fait d'importants intermédiaires de synthèse. On illustre ici leur réactivité au travers de l'ouverture du cycle par l'eau, en milieu acide ou en milieu basique. Cette ouverture en milieu basique est représentative des réactions des époxydes avec d'autres nucléophiles tels que des organométalliques (on obtient alors un alcool).

B.1 Ouverture des époxydes en milieu acide

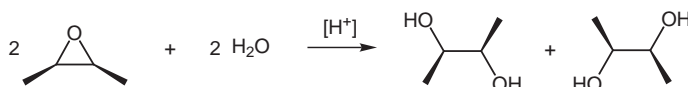


FIG. B.2 – Bilan de l'ouverture des époxydes en milieu acide.

La transformation est réalisée en présence d'une quantité catalytique d'acide. On observe expérimentalement que la réaction d'ouverture des époxydes en milieu acide est stéréosélective ; le groupe hydroxyle rentre à l'opposé de l'atome d'oxygène du cycle époxyde.

Le mécanisme est semblable à celui de la déshydratation intermoléculaire des alcools pour donner des éther-oxydes, les étapes étant suivies en sens inverse.

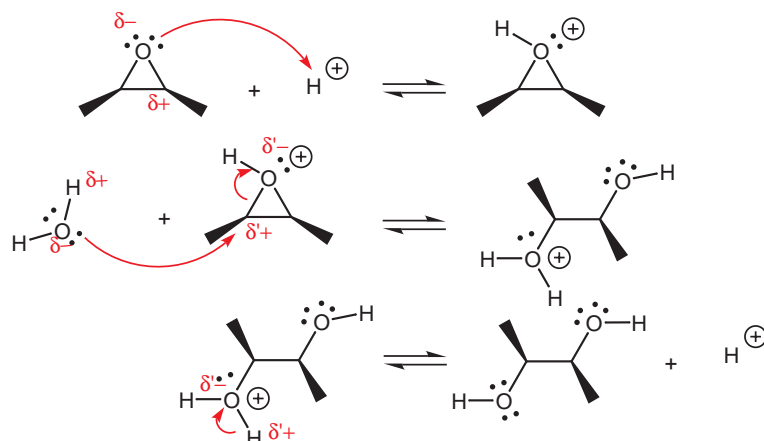


FIG. B.3 – Mécanisme de l'ouverture des époxydes en milieu acide. Première étape : Protonation de l'éther-oxyde; Deuxième étape : Substitution nucléophile de l'eau sur l'éther-oxyde protoné. Mécanisme S_N2 . Etape cinétiquement déterminante; Troisième étape : Déprotonation de l'alcool.

Remarque L'attaque de l'eau peut survenir sur chacun des deux atomes de carbone du cycle de l'époxyde lors de la deuxième étape. Dans le cas le plus général, les proportions relatives des deux stéréoisomères formés sont différentes du fait des environnements distincts.

B.2 Ouverture des époxydes en milieu basique

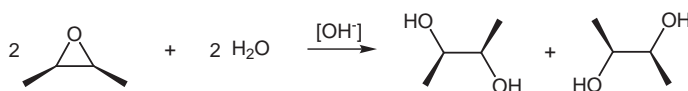


FIG. B.4 – Bilan de l'ouverture des époxydes en milieu basique.

La transformation est réalisée en présence d'une quantité catalytique de base. Comme en milieu acide, on observe expérimentalement que l'ouverture des époxydes en milieu basique est stéréosélective; le groupe hydroxyle rentre à l'opposé de l'atome d'oxygène du cycle époxyde.

Le mécanisme implique deux étapes. L'étape essentielle est une substitution nucléophile S_N2 .

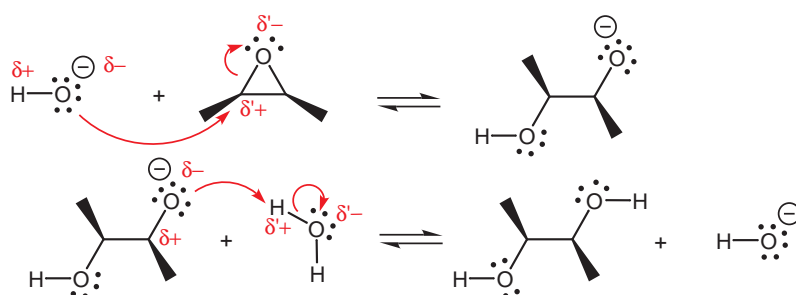


FIG. B.5 – Mécanisme de l'ouverture des époxydes en milieu basique. Première étape : Substitution nucléophile de l'ion hydroxyde sur l'époxyde. Mécanisme S_N2 . Etape cinétiquement déterminante; Seconde étape : Réaction acido-basique. Protonation de l'alcoolate et régénération de l'ion hydroxyde.

Remarque Là-encore, l'attaque de l'eau peut survenir sur chacun des deux atomes de carbone du cycle de l'époxyde lors de la première étape. Dans le cas le plus général, les proportions relatives des deux régioisomères formés sont différentes.